



FOSTIMON-M

Meizler UCB Biopharma S/A

**Pó liófilo injetável
75 UI e 150 UI**

FOSTIMON®-M
urofolitropina
Pó Liófilo Injetável

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Fostimon®-M apresenta-se sob a forma de pó branco liofilizado, a ser reconstituído em diluente adequado, resultando em uma solução límpida. Apresenta-se em frascos-ampolas, contendo 75 UI ou 150 UI de urofolitropina (hormônio folículo-estimulante – FSH altamente purificado).

Apresentações:

- Caixas contendo 1 frasco-ampola do produto;
- Caixas contendo 1 frasco-ampola do produto acompanhado de 1 ampola de diluente;
- Caixas contendo 1 frasco-ampola do produto acompanhado de 1 seringa preenchida de diluente e agulhas para reconstituição e aplicação.

USO ADULTO

ADMINISTRAÇÃO POR VIA SUBCUTÂNEA.

COMPOSIÇÃO

Pó liófilo injetável de 75 UI

Cada frasco-ampola contém:

urofolitropina (FSH)	75 UI
Excipiente: lactose monoidratada	10 mg

Pó liófilo injetável de 150U.I.

Cada frasco-ampola contém:

urofolitropina (FSH)	150 UI
Excipiente: lactose monoidratada	10 mg

Nas apresentações que acompanham diluente, cada diluente é constituído por:
Solução Fisiológica (solução de cloreto de sódio 0,9%)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fostimon®-M é indicado para o tratamento de mulheres que apresentam maturação folicular insuficiente e não apresentam ovulação espontânea e onde se deseja alcançar a maturação de um folículo no ovário para uma fecundação natural.

Fostimon®-M também é indicado para o desenvolvimento de vários folículos em mulheres que participam de programa médico de reprodução assistida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo 1 – Pr Vita “Highly purified urinary follicle stimulating hormone – Tolerability and bioequivalence study in women affected by amenorrhea, dysmenorrhea and anovulatory infertility”

Este estudo apresentou dois objetivos: testar a tolerância geral do Fostimon® -M e testar a sua equivalência quando comparado com outro FSH, Metrodin, em pacientes com amenorréia ou dismenorréia que estejam necessitando de indução de ovulação para

infertilidade, mas com ausência de PCO. O protocolo constou de duas etapas: na primeira etapa, realizou-se um estudo aberto não-controlado e não-comparativo em 40 pacientes recebendo Fostimon® -M. Na segunda etapa, realizou-se um estudo cego simples e randomizado, com 20 pacientes, no qual se comparou Fostimon® -M com Metrodin. Nos dois estudos, a estimulação foi realizada de acordo com procedimento padrão com 75UI por dia durante 14 dias. Não houve adaptação de dose em função da evolução dos níveis de Estradiol.

Durante o primeiro estudo, os parâmetros biológicos foram comparados nos dias 0, 7 e 14. FSH, LH e Estradiol apresentaram um aumento progressivo, conforme esperado, respectivamente de 8.5 ± 2.0 para 24.2 ± 4.0 UI/L ($p < 0.001$), de 6.3 ± 0.4 para 23.9 ± 5.8 UI/L ($p < 0.001$) e de 47.0 ± 6.5 para 1283 ± 195 pg/mL ($p < 0.001$).

Durante o segundo estudo, os dois grupos de pacientes não apresentaram diferenças entre suas características. As curvas dos valores de FSH e Estradiol foram quase que sobrepostas, não havendo diferenças entre os dois grupos quanto aos parâmetros biológicos de tolerância.

Estudo 2 – Pr Francesco Fatti “Tolerability and pharmacological bioequivalence in women affected by polycystic ovarian syndrome”

Realizou-se um estudo comparativo randomizado e cego simples entre Fostimon® -M e Metrodin em 60 pacientes com anovulação causada por ovário policístico resistente a citrato de clomifeno. O seu objetivo principal foi comparar a tolerância geral dos dois medicamentos e o objetivo secundário foi testar a equivalência entre eles. A estimulação foi realizada de acordo com o protocolo padrão, com doses iniciais de 75 UI por dia, com aumentos a cada 3 dias em função da evolução dos níveis de Estradiol.

As características entre as mulheres de cada grupo não foram diferentes. Os dois medicamentos não apresentaram diferenças quanto aos parâmetros de equivalência (número de ampolas, duração da estimulação, nível de estradiol, número de folículos maduros e diâmetro do folículo). Todas as comparações entre os dois medicamentos apresentaram resultados próximos.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 2

	Fostimon® -M	Metrodin	P
Número de pacientes	30	30	
Características			
Idade(anos)	35.3 (7.9)	32.0 (7.4)	NS
Peso (kg)	54.9 (4.2)	54.9 (4.0)	NS
Altura (cm)	165.9 (4.1)	165.8 (3.5)	NS
LH Basal (UI/L)	50.5 (12.9)	47.2 (12.9)	NS
FSH Basal (UI/L)	8.5 (1.9)	8.8 (1.6)	NS
E2 Basal (pg/mL)	44.1 (7.4)	46.4 (9.2)	NS
Equivalência			
FSH Total (ampolas 75 UI)	17.6 (4.7)	18.4 (4.9)	NS
Duração da estimulação (dias)	11.5 (1.9)	11.8 (1.8)	NS
E2 no dia de administração de HCG(pg/mL)	1118 (181)	1138 (178)	NS
Folículos maduros	3.4 (0.9)	3.6 (0.6)	NS
Diâmetro dominante dos folículos	19.6 (1.2)	19.5 (1.1)	NS

(mm)			
Ovulação (%)	90.0	93.3	NS

Estudo 3 – Pr J.G Grudzinkas “A prospective, randomized, controlled clinical study on the assessment of tolerance and pharmaceutical bioequivalence of subcutaneous FSH (FOSTIMON SC, IBSA) vs subcutaneous FSH (METRODIN HP, SERONO), in women needing ovulation induction”

Realizou-se um estudo comparativo aberto e randomizado entre Fostimon[®]-M e Metrodin HP em pacientes que necessitavam da administração de FSH devido a anovulação ou tratamento de infertilidade (por exemplo, resistentes a citrato de clomifeno), e em mulheres que necessitavam de indução unifolicular para inseminação intrauterina. O objetivo deste estudo foi comparar a tolerância geral dos dois medicamentos e a sua equivalência. A estimulação foi iniciada com doses de 75 UI por dia, ajustadas após 7 dias, de acordo com a resposta ovariana analisada pelos níveis de estradiol e por ultrassonografia. No total, 91 pacientes foram analisados e randomizados. Dois pacientes não utilizaram os medicamentos devido a uma medicação inadequada. Assim, 89 pacientes receberam administrações de FSH, sendo 43 para Fostimon[®]-M e 46 para Metrodin HP. No total, 12 pacientes abandonaram o tratamento, 4, no grupo Fostimon[®]-M, todos por não serem responsivos ao tratamento, e 8 no grupo Metrodin HP (5 por não serem responsivos, 1 por apresentar cistos e 2 devido a risco de hiperestimulação).

Não houve diferenças quanto às características das mulheres entre os dois grupos. Não foram apresentadas diferenças entre os parâmetros de equivalência (número de ampolas, duração da estimulação, níveis de estradiol, número de folículos maduros e diâmetro dominante dos folículos). Todos estes parâmetros foram muito próximos entre os dois grupos. A taxa de gravidez foi praticamente idêntica nos dois casos (11,9% vs 11,4%, respectivamente).

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 3

	Fostimon [®] -M	Metrodin-HP	P
Número de Pacientes	43	46	
Características			
Idade (anos)	33.1 (5.7)	33.5 (5.3)	NS
Peso (kg)	68.6 (14.4)	66.6 (11.1)	NS
Altura (cm)	163.0 (8.3)	162.1 (7.0)	NS
IMC (Índice de massa corpórea)	26.0 (5.8)	25.4 (3.9)	NS
Equivalência			
FSH Total (ampolas 75 UI)	15.1 (8.4)	16.1 (9.5)	NS
Dia da ovulação	12.2 (3.0)	13.7 (5.1)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pg/mL)	1292 (720)	1427 (1558)	NS
Folículos maduros	1.35 (0.97)	1.72 (1.77)	NS
Diâmetro dominante dos folículos (mm)	17.7 (3.7)	17.8 (3.6)	NS
Taxa de gravidez (%)	11.9	11.4	NS

Estudo 4, “Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone (FSH) in intrauterine insemination (IUI) cycles: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness”, *Fertility and Sterility* 2004

Realizou-se um estudo comparativo randomizado entre Fostimon[®]-M e uma FSH recombinante (Puregon) em 67 pacientes que estejam passando por inseminação intrauterina para infertilidade. Os critérios de exclusão foram: presença de anormalidade tubal, menos de 10 milhões de espermatozóides móveis no esperma ou hipergonadotropismo. A origem da infertilidade poderia ser ovulação anormal (incluindo PCOS), endometriose, fator masculino ou motivo desconhecido. A estimulação foi realizada com doses iniciais de 75 UI por dia para Fostimon[®]-M e 50 UI para r-FSH, com ajustes após 7 dias em função da evolução dos níveis de Estradiol.

As características entre as mulheres não foram diferentes entre os dois grupos. O número total de unidades de gonadotropinas foi significativamente menor no grupo r-FSH do que no grupo Fostimon[®]-M, enquanto que os parâmetros duração do estímulo, número de folículos e taxa de gravidez clínica foram comparáveis. No total, devido à diferença de custo entre os dois produtos, o r-FSH foi associado a um aumento de quase 100 euros por ciclo (320 vs 220 euros), o que significa um aumento de quase 50% por ciclo e 664 euros por gravidez clínica. Em relação à tolerância, 2 casos de síndrome de hiperestimulação ovariana foram relatados, um em cada grupo, levando ao afastamento destes indivíduos.

Concluindo, Fostimon[®]-M foi mais barato que a FSH recombinante para resultados similares em termos de probabilidade de gravidez.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 4

	Fostimon[®]-M	Puregon (r-FSH)	P
Número de Pacientes	32	35	
Ciclos (n)	67	71	
Características			
Idade (anos)	31.7 (3.4)	31.2 (3.2)	NS
IMC (Kg/m ²)	23.2 (2.2)	23.9 (2.2)	NS
Duração da infertilidade (anos)	2.8 (1.3)	2.9 (1.3)	NS
Causa da infertilidade por fator ovulatório (%)	15.6	20.0	NS
Causa da infertilidade por endometriose(%)	18.8	14.3	NS
Causa da infertilidade por fator masculino (%)	12.5	17.1	NS
Causa da infertilidade por motivo desconhecido (%)	53.1	48.6	
Equivalência			
FSH Total (UI)	815 (285)	596 (254)	0.001
Duração do estímulo	9.2 (2.1)	10.0 (1.9)	NS
Folículos > 17mm (n)	2.6 (1.7)	2.9 (1.4)	NS
Taxa de gravidez clínica (%/ciclo)	11.9	12.7	NS
Aborto espontâneo (%)	12.5	11.1	NS
Ciclos cancelados (%)	6.0	7.0	NS
Custo por UI (Euros)	0.27	0.53	---

Custo por ciclo (Euros)	221 (95)	318 (125)	P<0.001
Custo / Gravidez clínica (Euros)	1849	2513	

Estudo 5 – Dr Paola Anserini “Tolerability and bioequivalence of two FSH formulations (IBSA and SERONO) administered by subcutaneous route for ovulation induction”

Este estudo apresentou dois objetivos: comparação da tolerância geral entre Fostimon[®]-M e Metrodin HP e testar a equivalência entre eles. Os pacientes foram mulheres sendo submetidas a indução farmacológica de ovulação por ART. Os requisitos para aceitação no estudo eram que as pacientes estivessem em idade fértil (menos que 40 anos) e que elas possuísem ovulação espontânea. Tratou-se de um estudo comparativo aberto e randomizado, sendo que 60 mulheres foram incluídas no estudo, 30 em cada grupo. No protocolo, após as pacientes serem submetidas a um processo de regulação negativa (administração de Buserelin nasal, um agonista de GnRH), administrou-se FSH em três ampolas de 75 UI por dia por 7 dias, com uma adaptação de dose em função da resposta ovariana. As características das pacientes foram similares nos dois grupos (idade, peso e altura). Sete pacientes abandonaram os estudos, sendo quatro no grupo Fostimon[®]-M e três no grupo Metrodin HP.

A área sob a curva da concentração plasmática de FSH durante o ciclo foi muito similar nos dois grupos. O nível de Estradiol no dia de administração de HCG, a duração do estímulo e o número total de ampolas de 75UI foram muito próximos. Sete mulheres apresentaram gravidez, sendo cinco no grupo Fostimon[®]-M e seis no grupo Metrodin HP.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 5

	Fostimon[®]-M	Metrodin-HP	P
Número de pacientes	30	30	
Características			
Idade (anos)	34 (3)	34 (2)	NS
Peso (kg)	57 (8)	57 (7)	NS
Altura (cm)	163 (8)	163 (6)	NS
LH Basal (UI/L)	1.3 (1.3)	1.4 (1.5)	NS
FSH Basal (UI/L)	3.4 (2.4)	3.9 (3.3)	NS
E2 Basal (pg/mL)	48.6 (44.4)	44.2 (24.7)	NS
Equivalência			
FSH AUC (mUI.g/mL)	215.2 (88.5)	219.1 (74.9)	NS
FSH Total (ampolas)	32 (8)	31 (7)	NS
Duração do estímulo (dias)	12.4 (1.4)	11.5 (1.8)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pg/mL)	1105 (458)	1012 (451)	NS
Oócitos coletados	14.8 (1.4)	14.3 (1.4)	NS
Gravidez (%)	16.7 (n=5)	20.0 (n=6)	NS

Estudo 6– Dr Casper “A prospective, open label, assessor blind, randomized, controlled, multicentre clinical study to assess the tolerance and pharmacological

bioequivalence of subcutaneous Fostimon versus subcutaneous Fertinorm, in women undergoing controlled ovarian stimulation for advanced reproductive technologies

Este estudo apresentou dois objetivos: comparar a equivalência geral e a eficácia entre Fostimon[®]-M e Fertinorm e comparar a eficácia de duas fontes chinesas diferentes de produtos urinários para Fostimon[®]-M. Os pacientes foram mulheres passando por indução farmacológica de ovulação por ART. Os requisitos para aceitação no estudo eram que as pacientes estivessem em idade fértil (menos de 40 anos) e que possuísem ovulação espontânea. Tratou-se de um estudo comparativo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e aberto. No total, 141 mulheres foram incluídas no estudo, sendo 70 destas no grupo Fostimon[®]-M e 71 no grupo Fertinorm. Uma das pacientes no grupo Fertinorm foi excluída por não ter se apresentado para acompanhamento e por ter retirado todos os seus registros do hospital. Ainda, 10 pacientes não receberam FSH (9 no grupo Fostimon[®]-M e 1 no grupo Fertinorm), sendo 5 destes por não apresentarem resposta ao processo de regulação negativa, 1 por cistos no ovário e uma por ter violado um dos critérios de entrada. Assim, no total, foram tratados 130 pacientes, com 61 no grupo Fostimon[®]-M e 69 no grupo Fertinorm.

No protocolo, após regulação negativa por bloqueamento longo (Buserelin subcutâneo, um agonista de GnRH), administrou-se FSH em 2 a 4 ampolas de 75 UI por dia, dependendo da idade do paciente e do estado clínico. As doses foram adaptadas de acordo com resposta ovariana do paciente, sendo que a dose máxima permitida foi de 4 ampolas por dia. As características dos pacientes foram similares entre os dois grupos (idade, IMC, LH basal, FSH basal e Estradiol basal). Nenhuma diferença estatística foi apresentada na área sob a curva na concentração plasmática de Estradiol durante o ciclo, no nível de Estradiol no dia de administração de HCG, na duração do estímulo e no número total de ampolas de 75 UI. O número de oócitos coletados foi significativamente maior no grupo Fertinorm (10.8 ± 5.7 vs. 9.0 ± 4.2 , $p < 0.05$), porém, o número de oócitos maduros foi quase idêntico (6.3 ± 3.9 vs. 6.0 ± 3.4 , NS). 15 mulheres apresentaram gravidez em cada grupo, o que representa uma diferença não significativa entre o grupo Fostimon[®]-M (24.6% por ciclo iniciado) e o grupo Fertinorm (21.7 % por ciclo iniciado).

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 6

	Fostimon [®] -M	Fertinorm	P
Número de pacientes	61	69	
Características			
Idade (anos)	33.7 (3.4)	33.7 (3.8)	NS
IMC (Índice de massa corpórea)	25.2 (3.5)	24.1 (3.6)	NS
LH Basal(UI/L)	5.9 (3.8)	6.8 (5.4)	NS
FSH Basal(UI/L)	6.6 (2.1)	6.8 (2.3)	NS
E2 Basal(pmol/L)	201 (239)	206 (196)	NS
Equivalência			
E2 AUC (pmol.dia/L)	5247 (4202)	6463 (5346)	NS
FSH Total (ampolas)	27.4 (8.2)	27.5 (9.3)	NS
Duração do estímulo (dias)	11.8 (2.2)	12.1 (2.0)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pmol/L)	9810 (6006)	11478 (6329)	NS
Oócitos coletados	9.0 (4.2)	10.8 (5.7)	0.05

Oócitos maduros	6.0 (3.4)	6.3 (3.9)	NS
Gravidez (%)	24.6 (n=15)	21.7 (n=15)	NS

Estudo 7 – Dr Vince Forgács “A prospective, randomized, controlled, clinical study on the assessment of tolerance and pharmacological bioequivalence of Fostimon® HP (highly purified urofollitropin – hpFSH, IBSA) vs Metrodin® HP administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian stimulation for Advanced Reproductive Technologies”

O estudo apresentou dois objetivos: comparar a tolerância geral entre o Fostimon®-M e o Metrodin HP e analisar a sua equivalência. Os pacientes foram mulheres passando por indução farmacológica de ovulação por ART. Os requisitos para aceitação eram que as mulheres estivessem em idade fértil (menos que 40 anos) e que estivessem ovulando espontaneamente. O estudo foi do tipo comparativo aberto e randomizado, sendo realizado em dois centros tchecos. Das 61 mulheres analisadas, 59 foram aceitas para o estudo, sendo 29 para o grupo Fostimon®-M e 30 para o grupo Metrodin HP. No protocolo, após uma regulação negativa com Buserelin nasal, foram administradas três ampolas de 75UI de FSH por dia, sendo que houve ajuste de dose de acordo com a resposta ovariana da paciente. As características dos pacientes foram similares entre os dois grupos (idade, peso e altura). Duas pacientes do grupo Metrodin HP foram retiradas do estudo devido a baixa resposta ao tratamento.

O nível de Estradiol no dia de administração de HCG, duração do estímulo e o número total de unidades de FSH foram muito próximos. Oito mulheres apresentaram gravidez, seis no grupo Fostimon®-M e duas no grupo Metrodin HP.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 7

	Fostimon®-M	Metrodin HP	P
Número de pacientes	29	30	
Características			
Idade (anos)	30.5 (4.1)	31.5 (3.4)	NS
Peso (kg)	63 (49-79)	59 (50-75)	NS
Altura (cm)	168.0 (158-178)	165.5 (156-170)	0.01
Duração da infertilidade (anos)	4.0 (2.2)	5.8 (3.3)	0,05
LH Basal (UI/L)	5.5 (2.4)	6.8 (2.1)	NS
FSH Basal (UI/L)	6.4 (1.9)	6.9 (2.3)	NS
Equivalência			
FSH Total(UI)	2219 (407)	2262 (497)	NS
Duração do estímulo (dias)	11.8 (1.7)	11.5 (2.3)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pg/mL)	1139 (956)	1080 (1064)	NS
Oócitos coletados	9.2 (4.0)	9.4 (6.3)	NS
Gravidez (%)	20.7% (n=6)	6.7 % (n=2)	NS

Estudo 8 - Gerli, S, Perino, M; Abate, A; Costabile, L; Gholami, H; Vitiello, L . Ovarian stimulation using a new highly purified urinary FSH: a prospective randomized

clinical study, Clinical And Experimental Obstetrics & Gynecology, Volume 26, Issue 2, 1999, Pages 93-94

Este autor publicou, em 1999, um estudo controlado aberto e randomizado comparando Fostimon[®] -M e Metrodin HP em 60 pacientes, sendo 30 para cada medicamento, necessitando de fertilização *in vitro* para infertilidade de pelo menos 4 anos devido a um fator tubal. Foram selecionadas mulheres sendo tratadas pela primeira vez, com padrão menstrual regular, nível normal de FSH no terceiro dia, excluindo aquelas com sinais de PCO ou infertilidade por fator masculino. O estímulo ovariano foi precedido por uma regulação negativa de protocolo longo (Triptorelina, um agonista análogo ao LhRH). Os resultados foram bastante próximos nos dois grupos. Entretanto, houve um número significativamente maior de oócitos coletados e uma maior qualidade dos embriões no grupo Fostimon[®] -M.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 8

	Fostimon [®] -M	Metrodin HP	P
Número de pacientes	30	30	
Idade (anos)	26 (5)	25 (4)	NS
FSH (ampolas)	25.6 (5.3)	26.2 (6.2)	NS
Duração do estímulo (dias)	11.5 (1.9)	12.2 (1.5)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pmol/L)	2131	1873	NS
Oócitos coletados	11.7	9.6	0.001
Oócitos fertilizados (2 PN)	8.8	7.7	NS
Taxa de fertilização (%)	75.6	72.9	NS
Taxa de clivagem (%)	86.5	87.8	NS
Embriões de alta qualidade	3.16	2.90	0.03
Embriões transferidos	3.2 (1.1)	3.1 (1.3)	NS
Embriões congelados	3.6	2.2	0.05
Gravidez/ciclo (%)	32.5	31.6	NS
Gravidez acumulada/ciclo (%)	27.2	25.4	0.03

Estudo 9 - Selman H.A., De Santo M., Sterzik K., Coccia E., El-Danasouri I. – *Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. Fertil Steril 2002;78:1061-1067*

Este autor publicou, em 2002, um estudo aberto randomizado e controlado comparando Fostimon[®] -M e um FSH recombinante, Gonal-F. Este estudo não foi patrocinado nem organizado por empresas farmacêuticas. Os pacientes foram selecionados quanto a infertilidade (infertilidade por fator tubal, por fator masculino ou por motivo desconhecido). Os pacientes deveriam estar ovulando regularmente, com níveis basais normais de FSH, LH, prolactina e BMI, deveriam estar em idade entre 18 e 38 anos e estar em sua primeira fertilização *in vitro*. No total, 267 pacientes foram incluídos e aleatoriamente alocados para Fostimon[®] -M (n=133) ou para Gonal-F (n=134). Todos os pacientes passaram por uma regulação negativa pituitária com um agonista de LhRH (Triptorelina). A dose inicial de FSH foi de 225 UI por dia durante 6 dias em dois grupos, com ajuste posterior em função dos resultados E2 e dos resultados ultrassonográficos.

Três casos de síndrome de hiperestimulação ovariana foram relatados, um no grupo Gonal-F e dois no grupo Fostimon[®] -M, levando ao seu afastamento.

Tabela – Resultados de eficácia do estudo 9

	Fostimon[®] -M	Gonal-F	P
Número de pacientes	133	134	
Idade (anos)	32.0 (4)	31.8 (6)	NS
Índice de massa corpórea	21.2 (2.8)	20.6 (3.0)	NS
FSH (ampolas)	51.7 (15)	60.5 (21)	NS
Duração do estímulo (dias)	13.4 (1.5)	13.7 (1.4)	NS
E2 no dia de administração de HCG (pmol/L)	1892 (975)	1699 (864)	NS
Recuperação de oócitos (número de pacientes)	131	133	NS
Oócitos coletados	8.7 (3.4)	8.9 (4.7)	NS
Oócitos fertilizados (2 PN)	5.7 (1.7)	5.9 (2.0)	NS
Taxa de clivagem (%)	79.5	84.7	NS
Embriões grau 1 (%)	42.1	33.5	0.05
Embriões grau 6 (%)	5.1	8.5	0.05
Transferência (número de pacientes)	131	133	NS
Embriões transferidos por paciente (média)	2.9	2.9	NS
Embriões congelados por paciente (média)	3.6	2.2	0.05
Gravidez/ciclo (%)	46.5	36.8	NS
Partos/transferência (%)	39.7	30.8	NS

No grupo Fostimon[®] -M, houve uma quantidade significativamente maior de embriões grau 1 (maior qualidade) e uma quantidade menor de embriões grau 6 (menor qualidade). O autor sugeriu a hipótese de que as diferenças estão relacionadas a uma maior supressão de LH por parte do r-FSH.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Fostimon[®] -M é um hormônio natural usado para compensar a falha hormonal em mulheres inférteis e para estimular o crescimento folicular e ovulação. É um hormônio secretado pelas células gonadotrópicas do lóbulo anterior da glândula pituitária.

O princípio ativo urofollitropina, altamente purificada, é extraído da urina de mulheres na pós-menopausa. Neste processo, os teores de LH são posteriormente eliminados.

O FSH estimula a manutenção e funcionamento das células somáticas associadas à gametogênese (células de Sertoli e da granulosa). Desse modo, a proliferação do endométrio é induzida, permitindo a implantação e nidação de um óvulo fertilizado.

Farmacocinética

Após injeção intramuscular ou subcutânea, a biodisponibilidade do FSH é cerca de 70%. Após 72 horas da administração os níveis plasmáticos de FSH são sempre significativamente maiores que os valores de base.

Os relatos da literatura para $C_{\text{máx}}$ e $T_{\text{máx}}$ de 150 UI de FSH são $8,9 \pm 2,5$ mUI/mL, $7,7 \pm 2,1$ horas, respectivamente, sendo que a AUC é $258,6 \pm 47,9$ mUI/mL x hora.

A meia-vida de eliminação está entre 30 e 40 horas.

A farmacocinética do FSH em pacientes com prejuízo renal ou hepático não foi investigada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fostimon[®] -M não pode ser utilizado em caso de hipersensibilidade a qualquer dos componentes; em caso de suspeita ou gravidez confirmada; durante a lactação e em caso de menopausa precoce.

Além disto, Fostimon[®] -M não deve ser utilizado em casos que o paciente sofra de alguma das doenças descritas:

- esterilidade não relacionada a fatores hormonais (exceto quando em caso de programas de reprodução assistida);
- presença de cistos ovarianos;
- sangramento ginecológico de origem não determinada;
- tumor nos ovários, útero ou mamas;
- tumor no cérebro;
- disfunção da tireóide ou adrenal;
- todas as condições que impedem a gravidez: fibroma de útero ou anomalia ovariana congênita ou malformação dos órgãos sexuais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As injeções aplicadas pela própria paciente devem ser realizadas apenas por pacientes motivadas, treinadas e bem informadas. Antes da autoadministração, é necessário ensinar a paciente como se realiza a injeção subcutânea, mostrando o local de aplicação e como preparar a solução a ser injetada. A primeira injeção de Fostimon[®] -M deve ser realizada mediante supervisão médica.

Particularmente, em pacientes com hipersensibilidade conhecida a gonadotropinas, reações anafiláticas podem ocorrer. Nestas pacientes, a primeira injeção de Fostimon[®] -M deve ser realizada por um médico em instalações propriamente equipadas para a realização de ressuscitação cardiopulmonar.

Antes de iniciar o tratamento, a infertilidade do casal e supostas contraindicações para gravidez devem ser avaliadas. Em particular, as pacientes devem ser avaliadas para hipotireoidismo, deficiência adrenocortical, hiperprolactinemia e tumores pituitários ou hipotalâmicos, para os quais tratamentos específicos apropriados são fornecidos.

Gravidez múltipla:

Em pacientes submetidas a tratamentos de tecnologias reprodutivas assistidas o risco de gravidez múltipla está relacionado principalmente ao número de embriões implantados. Em pacientes submetidas ao tratamento para indução de ovulação, a incidência de gravidezes múltiplas e nascimentos estão aumentados, quando comparada à concepção natural. Para minimizar o risco de gravidez múltipla, o cuidadoso monitoramento da resposta ovariana é recomendado.

Hiperestimulação ovariana não desejada:

No tratamento de pacientes mulheres, a determinação por ultrassom do desenvolvimento folicular e a determinação dos níveis de estradiol deve ser realizada antes do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento. Sem considerar o desenvolvimento de um número elevado de folículos, os níveis de estradiol podem aumentar muito rapidamente, por exemplo, mais do que dobrar diariamente por dois ou três dias consecutivos, possivelmente alcançando valores excessivamente elevados. O diagnóstico da hiperestimulação ovariana pode ser confirmado por exame de ultrassom. Se a hiperestimulação ovariana não desejada ocorrer (não como parte da hiperestimulação ovariana controlada em programas de reprodução assistida por médicos), a administração de Fostimon[®]-M deve ser descontinuada. Neste caso a gravidez deve ser evitada e o tratamento com HCG deve ser interrompido, porque ele pode induzir em adição a ovulação múltipla, a síndrome da hiperestimulação ovariana. Os sintomas clínicos e sinais da síndrome de hiperestimulação ovariana leve são dor abdominal, náusea, diarreia e aumentos leves a moderados de ovários e cistos ovarianos. Em raros casos a síndrome da hiperestimulação ovariana severa ocorre, o que pode representar um risco de vida. Isto é caracterizado por grandes cistos ovarianos (que tendem a ruptura), ascites, frequentemente hidrotórax e ganho de peso. Em raras instâncias, tromboembolismo venoso ou arterial pode ocorrer em associação com a hiperestimulação.

Gravidez interrompida:

A incidência de aborto espontâneo é mais elevada em pacientes tratados com FSH do que na população em geral, porém, é comparável a incidência em mulheres com outros problemas de fertilidade.

Gravidez ectópica:

Como mulheres inférteis submetidas à reprodução assistida e particularmente fertilização *in vitro* frequentemente apresentam anormalidade tubária, a incidência de gravidez ectópica pode ser aumentada. Portanto, é importante uma confirmação precoce de que a gravidez é intrauterina.

Neoplasmas no sistema reprodutivo:

Há relatos de neoplasmas no ovário e em outros sistemas reprodutivos, tanto benignos quanto malignos, em mulheres que tenham sido submetidas a regimes múltiplos de medicamentos para tratamento da infertilidade. Ainda não foi estabelecido se o tratamento com gonadotropinas aumenta o risco da linha base destes tumores em mulheres inférteis.

Má formação congênita:

A prevalência de má formação congênita após tratamento com tecnologias de reprodução assistidas pode ser levemente mais elevada do que após concepção espontânea. Isto é devido a diferenças nas características dos pais (idade da mãe, características do espermatozoide) e gravidez múltipla.

Eventos tromboembólicos:

Mulheres com fatores de risco geralmente reconhecidos para eventos tromboembólicos, tais como histórico pessoal ou familiar, obesidade severa (índice de massa corpórea > 30 kg/m²) ou trombofilia, pode ter um risco aumentado de eventos tromboembólicos arteriais ou venosos, durante ou após o tratamento com gonadotropinas. Nestas mulheres, os benefícios da administração de gonadotropina devem ser pesados contra os riscos.

Doenças infecciosas:

Quando produtos médicos preparados a partir da urina humana são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída.

Isto também se aplica a vírus emergentes ou desconhecidos e outros patógenos.

Entretanto, este risco é limitado pelo processo de extração/purificação, que inclui etapas de inativação/remoção viral. Estas etapas devem ser validadas usando modelos virais (particularmente HIV, *Herpesvirus* e *Papillomavirus*).

Até agora há experiência clínica com produtos contendo folitropina reassegurando a não transmissão de vírus associada com a administração de gonadotropinas extraídas da urina humana.

Uso na gravidez e lactação:

Este medicamento é contraindicado para gestantes e lactantes (mulheres que estão amamentando).

Nenhum efeito teratogênico foi reportado após a estimulação ovariana controlada, no uso clínico de gonadotropinas. Nenhum outro dado epidemiológico relevante está disponível até o momento.

Estudos animais não indicaram efeitos teratogênicos.

Durante a lactação, a secreção de prolactina pode conferir uma resposta pobre ao estímulo ovariano.

Uso em idosos e crianças

Não foram estabelecidos dados sobre o uso seguro e eficaz em pacientes geriátricos e em crianças.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento contém LACTOSE.

Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito na capacidade de dirigir e usar máquinas foi realizado, entretanto, Fostimon[®] -M não parece ter influência sobre a performance da paciente para dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo da interação de Fostimon[®] -M com outros medicamentos foi realizado em humanos.

Embora não haja experiência clínica, deve-se considerar que o uso de Fostimon[®] -M junto com citrato de clomifeno pode aumentar a resposta folicular (aumento do desenvolvimento do óvulo).

Apesar de não haver sido registrada qualquer interação medicamentosa, é aconselhável não misturar Fostimon[®] -M com outros medicamentos na mesma seringa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após a reconstituição, a solução resultante deve ser utilizada imediatamente.

O prazo de validade do Fostimon[®] -M é de 24 meses a contar de sua data de fabricação, estando estes dados impressos em sua embalagem externa.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Fostimon[®]-M apresenta-se sob a forma de pó branco liofilizado, a ser reconstituído em diluente adequado, resultando em uma solução límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Fostimon[®] -M deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de problemas de infertilidade.

Há uma grande variação intra e interindividual na resposta dos ovários a gonadotropinas exógenas. Isto torna impossível o ajuste de um esquema de dosagem uniforme. A dosagem deve, portanto, ser ajustada individualmente dependendo da resposta ovariana. Este ajuste requer ultrassonografia e monitoramento do nível de estradiol.

Anovulação

O objetivo do tratamento com Fostimon[®] -M é desenvolver um único folículo de Graaf a partir do qual o óvulo será liberado após a liberação da administração da gonadotropina coriônica (HCG).

Fostimon[®] -M pode ser administrado por injeção diária. Em pacientes que menstruam, o tratamento deveria ser iniciado dentro dos primeiros sete dias do ciclo menstrual.

Um regime de dose comumente utilizado se inicia com 75 a 150 UI de FSH por dia e é aumentado se necessário de 37,5 UI (até 75 UI), com intervalos de 7 a 14 dias preferencialmente, a fim de alcançar uma resposta adequada, porém não excessiva.

O tratamento deveria ser ajustado à resposta individual da paciente, determinada pela medida do tamanho do folículo por ultrassonografia ou por níveis de estrógenos.

A dose diária é então mantida até que as condições pré-ovulatórias sejam alcançadas. Geralmente, 7 a 14 dias de tratamento são suficientes para alcançar este estado.

A administração de Fostimon[®] -M é então descontinuada e a ovulação pode ser induzida pela administração de gonadotropina coriônica humana (HCG).

Se o número de folículos responsivos for muito alto ou os níveis de estradiol aumentarem muito rapidamente, ou seja, mais do que dobrarem diariamente para estradiol por dois ou três dias consecutivos, a dose diária deve ser reduzida. Como os folículos com tamanho acima de 14 mm podem levar a gravidez, folículos pré-ovulatórios múltiplos com tamanho superior a 14 mm carregam o risco de gestações múltiplas. Neste caso o tratamento com HCG deve ser interrompido e a gravidez deve ser evitada a fim de prevenir gestações múltiplas. A paciente deve usar um método contraceptivo de barreira ou privar-se de manter relações sexuais até que o próximo sangramento menstrual tenha se iniciado. O tratamento deve recomeçar no ciclo de tratamento em uma dose mais baixa do que a do ciclo anterior.

As doses diárias máximas de FSH não devem exceder 225 UI.

Se uma paciente falhar em responder adequadamente após 4 semanas de tratamento, o ciclo deve ser abandonado e a paciente deve reiniciar com uma dose inicial mais elevada do que no ciclo anterior.

Uma vez que a resposta ideal seja obtida, uma única injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de HCG deve ser administrada 24 a 48 horas após a última injeção de Fostimon[®]-M.

Recomenda-se que a paciente tenha relações sexuais no dia da injeção de HCG e no dia seguinte.

Alternativamente, a inseminação intrauterina pode ser realizada.

Hiperestimulação ovariana controlada durante uso de tecnologias reprodutivas assistidas

A regulação da pituitária, para suprimir o pico de LH endógeno e controlar os níveis basais de LH, é agora comumente alcançada pela administração de um agonista do hormônio liberador de gonadotropina (agonista de GnRH).

Em um protocolo comumente utilizado a administração de Fostimon[®] -M começa aproximadamente duas semanas após o início do tratamento com o agonista, ambos tratamentos são então continuados até que um desenvolvimento folicular adequado tenha sido alcançado. Por exemplo, após duas semanas de regulação da pituitária com o agonista, 150 a 225 UI de FSH são administrados pelos primeiros sete dias. A dose é então ajustada de acordo com a resposta ovariana da paciente.

Um protocolo alternativo para superovulação envolve a administração de 150 a 225 UI de FSH diariamente iniciando no 2º e 3º dias do ciclo. O tratamento continua até que um desenvolvimento folicular adequado tenha sido alcançado (determinado pelo monitoramento de concentrações séricas de estrógeno e/ou ultrassom) com a dose ajustada de acordo com a resposta da paciente (usualmente não maior que 450 UI por dia). O desenvolvimento folicular adequado é usualmente alcançado em média por volta do décimo dia de tratamento (5 a 20 dias).

Quando a resposta ótima é obtida, uma única injeção de 5.000 UI a 10.000 UI de HCG administrada de 24 a 48 horas após a última injeção de Fostimon[®] -M é usada para induzir a maturação folicular final.

A recuperação do oócito é alcançada 34-35 horas depois.

Modo de usar e cuidados de administração depois de aberto

Fostimon[®] -M deve ser administrado por via subcutânea.

Este produto deve ser reconstituído com diluente apropriado (solução fisiológica) imediatamente antes de ser usado, com o propósito de evitar o risco de perda de produto devido à adsorção.

Para prevenir injeções doloridas e minimizar vazamento na área da injeção, Fostimon[®] -M deve ser administrado lentamente por via intramuscular ou subcutânea. A injeção subcutânea deve ser alternada para prevenir lipoatrofia.

Cada frasco-ampola é para uso único. Qualquer porção não usada deve ser descartada.

As injeções subcutâneas podem ser administradas pela própria paciente. As instruções e recomendações do médico devem ser estritamente seguidas.

Fostimon[®] -M deve ser reconstituído sob condições assépticas.

Limpar previamente a área de preparação do produto e lavar as mãos antes da solução ser reconstituída.

Cuidadosamente abrir a ampola de diluente na área de preparação.

Para retirar o diluente da ampola, encaixar a agulha na seringa para reconstituição. Com a seringa em uma mão, segurar a ampola de diluente previamente aberta, inserir a agulha na

ampola de diluente e retirar a quantidade desejada. Colocar a seringa muito cuidadosamente na área de preparação e evitar tocar na agulha.

Preparar a solução para injeção:

- 1- Remover o lacre de alumínio do frasco-ampola contendo Fostimon[®] -M e desinfetar a área da tampa de borracha com algodão umedecido em álcool;
- 2- Pegar a seringa e lentamente injetar o diluente no frasco-ampola através da tampa de borracha;
- 3- Cuidadosamente rolar o frasco-ampola entre as mãos até que o pó esteja completamente dissolvido, tomando cuidado para evitar a formação de espuma;
- 4- Assim que o pó estiver dissolvido (geralmente acontece imediatamente), lentamente retirar a solução com a seringa.

Aplicação subcutânea da solução:

- 1) Dispensar a agulha utilizada para reconstituição da solução, substituindo-a por uma agulha própria para injeção subcutânea ou intramuscular. Verificar se há bolhas de ar. Caso haja, deve-se bater levemente na seringa com a agulha virada para cima e, com muito cuidado, empurrar o êmbolo até que uma pequena gota apareça na ponta da agulha.
 - 2) Limpar uma área de aproximadamente 4-5cm ao redor do sítio de injeção com um algodão embebido em desinfetante.
 - 3) Apertar a pele e inserir a agulha em um ângulo de 45°.
 - 4) Para assegurar que a agulha esteja corretamente posicionada, tentar puxar o êmbolo da seringa com cuidado. Caso a agulha esteja na posição correta, o êmbolo irá se mover com dificuldades. A entrada de sangue na seringa indica que a agulha perfurou um vaso sanguíneo. Neste caso, deve-se descartar a seringa e iniciar a operação novamente com um novo frasco do produto e uma nova seringa estéril.
 - 5) Caso a seringa tenha sido posicionada corretamente, injetar o conteúdo da seringa empurrando o êmbolo calmamente e de modo contínuo.
 - 6) Retirar a agulha e pressionar um algodão no sítio de injeção. Esfregar cuidadosamente a área de injeção para facilitar a difusão do produto no tecido.
 - 7) Qualquer solução restante deve ser dispensada, não devendo ser reutilizada.
- É recomendado não se trocar a área de injeção. Entretanto, não se deve realizar uma aplicação em um mesmo local mais do que uma vez por mês.

A solução deve ser límpida e incolor.

Não misturar Fostimon[®] -M com outros medicamentos em uma mesma seringa.

Assim que a injeção tenha sido finalizada, todas as agulhas e ampolas vazias devem ser descartadas em um recipiente apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Dor de cabeça, constipação, distensão abdominal, artralgia, síndrome de hiperestimulação ovariana, dores no corpo, pirexia.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Hipertireoidismo, alterações bruscas de humor, letargia, tontura, dispneia, epistaxe, náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia, *rash* cutâneo, eritema, prurido, cistite, crescimento dos seios, dor nos seios, sensação de calor, fadiga, tempo de sangramento prolongado.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Embolismo, reação alérgica no local de injeção.

Reações no local da injeção (dor, vermelhidão e hematoma) foram raramente observadas. A incidência de aborto durante o tratamento é comparável à incidência em mulheres com outros problemas de fertilidade. Ocorre um leve aumento no risco de gravidez ectópica e gestações múltiplas durante o tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm#>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum dado de toxicidade aguda de FSH em humanos está disponível, porém a toxicidade aguda de preparações com gonadotropina em estudo animal mostrou ser muito baixa.

Doses muito elevadas de FSH podem levar a uma hiperestimulação do ovário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro no M.S. nº: 1.2361.0080
Farmacêutica Responsável:
Lenita A. Alves Gnochí CRF: 14.054

Fabricado por:
IBSA Institut Biochimique S.A.
Via Cantonale – Zona Sertá
Lamone – Suíça

Importado e Distribuído com Exclusividade por:
Meizler UCB Biopharma S.A.
Endereço: Alameda Araguaia, 3833 - Tamboré
CEP: 06455-000 - Barueri - SP
C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Esta bula foi aprovada em 22/04/2014

0302003039 R2 Rev. Maio 2014



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10463 – Produto Biológico – Inclusão Inicial de Texto de Bula	01/02/13	0084383/13-1	1513 – Produto Biológico – Alteração dos cuidados de conservação	22/04/2014	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP e VPS	75 UI e 150 UI