

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рековелль, 33,3 мкг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фоллитропин дельта.

1 картридж содержит фоллитропин дельта 12,0 мкг, 36,0 мкг или 72,0 мкг.

1 мл раствора содержит 33,3 мкг фоллитропина дельта.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Контролируемая стимуляция яичников у взрослых женщин с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении циклов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Рековелль следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия.

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Рековелль подбирается индивидуально для каждой пациентки с целью достижения ответа яичников с благоприятным соотношением безопасности и эффективности терапии, т.е. получения достаточного количества ооцитов и снижения частоты возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Доза препарата указывается в микрограммах. Режим дозирования и доза препарата Рековелль в микрограммах являются специфичными и не могут применяться к другим лекарственным препаратам гонадотропинов. В первом цикле терапии суточная доза препарата определяется на основании концентрации антимюллера гормона (АМГ) в плазме крови и массы тела пациентки. При подборе дозы необходимо взять за основу последнее значение АМГ (за предшествующие 12 месяцев),

определенное с помощью автоматизированного иммунотеста типа «ElecSys AMH Plus». Величина индивидуальной суточной дозы остается неизменной в течение всего периода стимуляции яичников.

У женщин с концентрацией АМГ < 15 пмоль/л независимо от массы тела суточная доза составляет 12 мкг. При концентрации АМГ ≥ 15 пмоль/л суточная доза фоллитропина дельта варьирует в диапазоне 0,10 – 0,19 мкг/кг массы тела в зависимости от концентрации АМГ (см. таблицу 1). Для соответствия рассчитанной дозировки препарата шкале на шприц-ручке, возможно округление дозы до ближайших 0,33 мкг. Максимальная суточная доза препарата в первом цикле стимуляции составляет 12 мкг.

Для определения дозы препарата Рековелль необходимо измерить массу тела пациентки (без обуви и верхней одежды) непосредственно перед началом цикла стимуляции.

Таблица 1

Режим дозирования

АМГ, пмоль/л	< 15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40
Фиксированная суточная доза препарата Рековелль	12 мкг	0,19 мкг/кг	0,18 мкг/кг	0,17 мкг/кг	0,16 мкг/кг	0,15 мкг/кг	0,14 мкг/кг	0,13 мкг/кг	0,12 мкг/кг	0,11 мкг/кг	0,10 мкг/кг

Концентрация АМГ выражается в пмоль/л и округляется до целого числа. Если значение АМГ представлено в нг/мл, необходимо перевести единицы измерения в пмоль/л путем умножения на 7,14 (нг/мл $\times$ 7,14 = пмоль/л).

Терапию препаратом Рековелль начинают на 2 или 3 день менструального цикла в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или примерно через 2 недели после начала терапии агонистами в рамках протокола с применением агонистов ГнРГ. Терапию продолжают вплоть до образования необходимого количества фолликулов (≥ 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм), что, как правило, соответствует 9-му дню терапии (продолжительность терапии варьирует от 5 до 20 суток). Для индукции окончательного созревания фолликулов однократно вводят 250 мкг рекомбинантного человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) или 5000 МЕ ХГЧ. Если у пациентки отмечается формирование большого числа фолликулов (> 25 фолликулов диаметром ≥ 12 мм) введение препарата Рековелль необходимо прекратить, индукция окончательного созревания фолликулов не проводится.

При необходимости дополнительных циклов терапии суточная доза препарата Рековелль может оставаться неизменной или корректироваться в зависимости от ответа яичников в предыдущем цикле. Если выраженность ответа яичников в предыдущем цикле была

удовлетворительной, без развития СГЯ, следует применять препарат в аналогичной суточной дозе. В случае недостаточно выраженного ответа яичников в предшествующем цикле, следует увеличить дозу препарата на 25 % или 50 %. Если в предыдущем цикле стимуляции яичников наблюдался избыточный ответ яичников, необходимо снизить дозу препарата на 20 % или 33 % в следующем цикле, в зависимости от выраженности ответа на лечение. В случае развития СГЯ в предыдущем цикле или риска возникновения СГЯ необходимо уменьшить суточную дозу на 33 % в последующем цикле. Максимальная суточная доза препарата 24 мкг.

Особые группы пациенток

Нарушение функции почек и печени

В клинических исследованиях препарата Рековелль не проводилась оценка фармакокинетики, эффективности и безопасности применения препарата у пациенток с почечной и печеночной недостаточностью. Несмотря на ограниченные клинические данные, необходимость коррекции дозы фоллитропина дельта в данных популяциях пациенток отсутствует.

Ановуляция, связанная с синдромом поликистозных яичников

Применение препарата Рековелль не исследовалось у пациенток с ановуляцией, связанной с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Клинические исследования препарата проводились у женщин с СПКЯ с сохранной овуляцией.

Пациентки пожилого возраста

Препарат не применяется у пациенток пожилого возраста в связи с отсутствием показаний.

Пациентки с концентрацией АМГ > 35 пмоль/л

Пациентки с концентрацией АМГ > 35 пмоль/л не исследовались в рамках протокола с применением агонистов ГнРГ.

Дети

Показания к применению препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Препарат Рековелль предназначен для подкожного введения (п/к), предпочтительно в область передней брюшной стенки. Первую инъекцию препарата следует проводить под непосредственным наблюдением медицинского работника. Ежедневные однократные инъекции препарата рекомендуется проводить в одно и то же время, каждый раз меняя место инъекции.

Пациентки должны быть обучены использованию шприц-ручки и методике проведения инъекции препарата Рековелль.

Самостоятельное введение препарата допускается только в том случае, если пациентка хорошо мотивирована, обучена методике проведения инъекции и имеет возможность в случае необходимости проконсультироваться с врачом (рекомендации по самостоятельному введению

препарата с помощью предварительно заполненной шприц-ручки (представлены в приложении к листку-вкладышу).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фоллитропину дельта и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- опухоли гипофиза или гипоталамуса;
- возраст до 18 лет;
- рак яичников, матки или молочной железы;
- кровотечение из половых путей неясной этиологии;
- наличие кист или увеличение размера яичников, не связанных с синдромом поликистозных яичников;
- первичная недостаточность функции яичников;
- аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью;
- миома матки, несовместимая с беременностью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных препаратов в медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата и номер серии.

Фоллитропин дельта обладает выраженным гонадотропным действием, в связи с чем, на фоне терапии возможно развитие нежелательных реакций различной степени тяжести. Терапия препаратом Рековелль должна проводиться только врачом, имеющим опыт диагностики и лечения бесплодия!

Применение гонадотропинов требует присутствия квалифицированного медицинского персонала, а также соответствующего оборудования. Безопасное и эффективное применение фоллитропина дельта требует проведение регулярного контроля ответа яичников на терапию путем проведения ультразвукового исследования (УЗИ), как отдельно, так и в комбинации с динамической оценкой концентрации эстрадиола в плазме крови. Для достижения ответа яичников с благоприятным соотношением безопасности и эффективности доза препарата Рековелль для каждой пациентки подбирается индивидуально. Выраженность ответа на введение фоллитропина дельта у разных пациенток может иметь существенные отличия: с крайне низким ответом на терапию у одних и избыточным ответом у других пациенток.

Перед началом терапии следует провести необходимую диагностику причин бесплодия как у женщины, так и у ее партнера, а также установить возможные противопоказания к беременности. Перед началом лечения необходимо провести обследование женщины на наличие заболеваний щитовидной железы и надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамо-гипофизарной области и при необходимости провести соответствующее лечение. При определении дозы препарата Рековелль не рекомендуется использовать результаты определения концентрации АМГ, полученные иммунотестом, отличным от автоматизированного теста типа «Elecsys AMH Plus».

При проведении процедуры контролируемой стимуляции роста фолликулов у пациенток может отмечаться увеличение размеров яичников с появлением риска развития СГЯ. Тщательное соблюдение режима дозирования препарата Рековелль, а также тщательный контроль проведения терапии позволяют минимизировать риск развития этой нежелательной реакции.

Синдром гиперстимуляции яичников

Некоторое увеличение размеров яичников является ожидаемым эффектом их контролируемой стимуляции и чаще развивается у пациенток с СПКЯ, обычно регрессирует самостоятельно, без дополнительной терапии.

В отличие от неосложненного увеличения яичников, клинические симптомы СГЯ могут проявляться с нарастающей выраженностью. Они включают в себя: значительное увеличение яичников, высокую концентрацию эстрогенов в плазме крови, а также увеличение проницаемости сосудов, что может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардальной полости.

Для снижения риска развития СГЯ необходимо проводить тщательный и частый мониторинг созревания фолликулов. В тяжелых случаях СГЯ возможны следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, одышка, олигурия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. При клиническом обследовании возможно выявление гиповолемии, гемоконцентрации, электролитных нарушений, асцита, гемоперитонеума, экссудативного плеврита, гидроторакса, острого респираторного дистресс-синдрома. Очень редко СГЯ тяжелой степени может осложняться перекрутом яичника или тромбоэмболическими осложнениями, такими как тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

В отсутствие введения ХГЧ, необходимого для заключительного созревания фолликулов, избыточный ответ яичников на терапию гонадотропинами редко становится причиной развития СГЯ. Более того, в случае возникновения беременности СГЯ может быть более затяжным и тяжелым. Соответственно, в случае выявления гиперстимуляции яичников не следует вводить

ХГЧ, а также необходимо рекомендовать пациенткам воздержание от половых контактов или использование барьерных методов контрацепции в течение не менее 4 суток. СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 часов до нескольких суток) и стать причиной тяжелого состояния пациентки. Ранний СГЯ может развиваться в течение 9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов. Поздний СГЯ может наступить через 10 и более дней после введения триггера окончательного созревания фолликулов как следствие гормональных изменений наступившей беременности. Риск развития СГЯ требует тщательного динамического наблюдения за состоянием женщины в течение не менее 2-х недель после введения ХГЧ.

Тромбоэмболические осложнения

У женщин, имеющих в анамнезе или в настоящее время тромбоэмболические осложнения, а также у женщин с известными факторами риска таких осложнений, такие как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (индекс массы тела [ИМТ] $> 30 \text{ кг/м}^2$) или тромбофилия, отмечается повышенный риск развития венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений как во время применения гонадотропинов, так и непосредственно после его завершения. Терапия гонадотропинами может способствовать дополнительному увеличению риска возникновения или нарастания тяжести таких осложнений. В таких случаях польза их применения должна быть сопоставлена с возможным риском. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Перекрут яичника

При проведении ВРТ описаны случаи развития перекрута яичника (перекручивания сосудистой ножки яичника). Причиной перекрута яичника могут быть СГЯ, беременность, проведенные ранее хирургические вмешательства на брюшной полости, перекрут яичника в анамнезе, наличие кисты яичника в настоящее время или в анамнезе, а также СПКЯ. Повреждения яичника вследствие нарушения притока крови могут быть уменьшены при своевременной диагностике и проведении экстренной деторсии яичника.

Многоплодная беременность

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

В случае проведения ВРТ вероятность возникновения многоплодной беременности зависит от количества переносимых эмбрионов, их качества и возраста пациентки. В редких случаях отмечались случаи беременности двойней даже при переносе одного эмбриона.

Пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске многоплодной беременности до начала лечения.

Прерывание беременности

У пациенток, которым проводится контролируемая стимуляция яичников в рамках программ ВРТ, частота внутриутробной гибели плода и прерывания беременности (самопроизвольного аборта, выкидыша) выше, чем при естественном зачатии.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеваниями маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность внематочной беременности после ВРТ выше по сравнению с общей популяцией.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о новообразованиях яичников и других органов репродуктивной системы, как доброкачественных, так и злокачественных, у женщин после проведения нескольких курсов лечения бесплодия. В настоящее время не установлено, увеличивает ли лечение гонадотропинами исходный риск этих опухолей у женщин с бесплодием.

Врожденные пороки развития

Распространенность врожденных пороков развития плода при использовании ВРТ несколько выше, чем при естественном зачатии. Считается, что это может быть связано с индивидуальными особенностями родителей (возрастом матери, характеристиками спермы) и многоплодной беременностью.

Нарушение функции печени и почек

Применение фоллитропина дельта у пациенток с почечной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени или печеночной недостаточностью не изучалось.

Содержание натрия

Препарат Рековелль практически не содержит натрия (менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия фоллитропина дельта с другими лекарственными средствами не проводилось. При гипофизарной десенситизации, вызванной агонистом ГнРГ, для достижения адекватного фолликулярного ответа может потребоваться более длительная стимуляция и, следовательно, более высокая общая доза препарата Рековелль. В пострегистрационном периоде применения препарата Рековелль не сообщалось о каких-либо клинически значимых взаимодействиях фоллитропина дельта с другими лекарственными средствами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Рековелль во время беременности противопоказано. При применении в клинической практике для контролируемой гиперстимуляции яичников тератогенного действия гонадотропинов не выявлено. Данные о случайном применении препарата Рековелль отсутствуют. В исследованиях на животных было показано, что фоллитропин дельта обладает репродуктивной токсичностью при применении в дозах, превышающих максимальную терапевтическую дозу для человека.

Лактация

Применение препарата Рековелль в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Применение препарата Рековелль не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) при применении препарата Рековелль были: СГЯ, головная боль, боль в области таза, тошнота и повышенная утомляемость. При проведении клинических исследований было отмечено, что при повторных циклах стимуляции яичников частота развития НР снижается.

В таблице ниже указаны НР, отмеченные в ходе проведения клинических исследований у пациентов, проходивших терапию препаратом Рековелль с использованием режима дозирования на основе алгоритма. В каждой группе НР представлены в порядке убывания их тяжести.

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)</i>	<i>Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)</i>
Психические нарушения		Перепады настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Сонливость, головокружение
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Диарея, рвота, запор, дискомфорт в животе ¹
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	СГЯ ² , боль в области таза ³	Влагалищное кровотечение, жалобы со стороны молочных желез ⁴

Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость	
--	-------------------------	--

¹ – дискомфорт в животе включает боль в животе/вздутие

² – СГЯ представляет собой неотъемлемый риск стимуляции яичников. Известные желудочно-кишечные симптомы, связанные с СГЯ, включают боль в животе, дискомфорт и вздутие живота, тошноту, рвоту и диарею. Установлено, что перекрут яичника и тромбоэмболические осложнения являются редкими осложнениями стимуляции яичников (см. раздел 4.4)

³ – боль в области таза включает дискомфорт в области таза и боль в области придатков матки

⁴ – жалобы со стороны молочных желез включают боль в молочных железах, отек молочных желез, набухание молочных желез, дискомфорт в области молочных желез и/или боль в области сосков

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении гонадотропинов имеется риск развития иммуногенности с образованием антител к ФСГ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-90-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

*Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>*

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235–135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки при приеме препарата Рековелль неизвестны, однако в таких ситуациях возможно развитие СГЯ.

Подробнее см. раздел 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: фолликулостимулирующее средство.

Код АТХ: G03GA10.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

К наиболее важному действию парентерального введения ФСГ относится формирование множественных зрелых фолликулов.

Фоллитропин дельта – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (рчФСГ), является препаратом, стимулирующим рост и развитие фолликулов. При подкожном введении (п/к) рчФСГ наблюдается образование множественных зрелых фолликулов. Аминокислотная последовательность двух субъединиц фоллитропина дельта идентична последовательности аминокислот в эндогенном рчФСГ человека. Синтез фоллитропина дельта осуществляется с использованием клеток человека линии PER.C6, его профиль гликозилирования отличается от фоллитропина альфа и фоллитропина бета.

При проведении теста Steelman-Pohley у крыс *in vivo* при ежедневном введении фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, используемых в эквивалентных дозах, выраженных в единицах действия (МЕ), более выраженный ответ яичников наблюдался у особей, получавших фоллитропин дельта (ответ яичников оценивался по концентрации эстрадиола, ингибина В и размеру фолликулов). Поскольку данный тест не позволяет дать полную оценку биологической активности препарата, дозировка фоллитропина дельта приводится в микрограммах, а не в единицах действия (МЕ). Согласно данным клинических исследований применение препарата Рековелль в суточной дозе 10,0 мкг (95% доверительный интервал [9,2; 10,8]) обеспечивает у большинства пациентов ответ яичников, близкий к ответу при применении фоллитропина альфа в дозе 150 МЕ/день.

При увеличении дозы фоллитропина дельта и концентрации антимюллера гормона (АМГ) в

плазме крови число созревших фолликулов увеличивается. Наоборот, при большой массе тела число созревших фолликулов уменьшается (имеет клиническое значение только при применении фоллитропина дельта в дозировке ниже 12 мкг).

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное, контролируемое, слепое для лиц, проводящих оценку, исследование ESTHER-1 проведено при участии 1326 пациенток из циклов ЭКО/ИКСИ. В рамках исследования было проведено сравнение индивидуально подобранного для каждой пациентки режима дозирования препарата Рековелль, который остается неизменным на протяжении цикла стимуляции (см. раздел 4.2.), с терапией фоллитропином альфа, начальная доза которого составляет 11 мкг (150 МЕ) в течение первых 5 дней лечения с последующей коррекцией дозы, начиная с 6 дня стимуляции, в зависимости от интенсивности образования фолликулов в рамках протокола с применением антагониста ГнРГ. В исследование включались женщины в возрасте до 40 лет с регулярным менструальным циклом, который был сочтен овуляторным. На 5 сутки после извлечения яйцеклеток всем женщинам осуществлялся перенос одного эмбриона, за исключением женщин в возрасте 38-40 лет, у которых допускался перенос двух эмбрионов в случае, если пригодные для переноса эмбрионы хорошего качества отсутствовали. Двумя основными равнозначными критериями оценки результатов исследования являлись частота наступления развивающейся беременности и частота успешной имплантации в цикле переноса «свежих» эмбрионов, определяемые, соответственно, как, по крайней мере один жизнеспособный плод в полости матки через 10-11 недель после переноса эмбриона и отношение числа жизнеспособных плодов в полости матки через 10-11 недель после переноса к числу перенесенных эмбрионов.

В исследовании было показано, что препарат Рековелль не менее эффективен, чем фоллитропин альфа, при оценке по частоте наступления развивающейся беременности и частоте успешной имплантации в цикле переноса «свежих» эмбрионов.

Частота наступления развивающейся беременности и частота имплантации в цикле переноса «свежих» эмбрионов в клиническом исследовании ESTHER-1

	Терапия препаратом Рековелль (N=665)	Терапия фоллитропином альфа (N=661)	Различия [95 % ДИ]
Частота наступления развивающейся беременности	30,7 %	31,6 %	-0,9 % [-5,9 %; 4,1 %]
Частота имплантации в цикле	35,2 %	35,8 %	-0,6 % [-6,1 %; 4,8 %]

переноса «свежих» эмбрионов			
-----------------------------	--	--	--

Популяция: все рандомизированные и получившие терапию пациентки

Оценка режима дозирования и дозы препарата Рековелль, определенной по концентрации АМГ, дополнительно проводилась по второстепенным показателям, таким, как достижение ответа яичников и риск развития СГЯ.

В итоговой исследуемой популяции среднее количество ооцитов в группе терапии препаратом Рековелль составило $10,0 \pm 5,6$ (N=636), а в группе терапии фоллитропином альфа с начальной дозой 150 МЕ и последующей коррекцией дозы $10,4 \pm 6,5$ (N=643).

Среди пациенток с концентрацией АМГ ≥ 15 пмоль/л, выраженность ответа яичников на терапию препаратом Рековелль (N=355) и фоллитропином-альфа (N=353) была следующей: среднее количество ооцитов составляло $11,6 \pm 5,9$ и $13,3 \pm 6,9$, а доля пациенток, у которых образовалось ≥ 20 ооцитов - 10,1 % (36 из 355) и 15,6 % (55 из 353), соответственно.

У пациенток с СПКЯ и сохранной овуляцией в циклах с применением антагонистов ГнРГ частота раннего СГЯ умеренной/тяжелой степени тяжести и/или мер по предупреждению раннего СГЯ в группе терапии препаратом Рековелль составила 7,7 %, а в группе терапии фоллитропином альфа 26,7 %.

В контролируемом исследовании, в котором оценивался ответ яичников на индивидуальный режим дозирования препарата Рековелль у пациенток с АМГ ≤ 35 пмоль/л, среднее число ооцитов составило $11,1 \pm 5,9$ в цикле с агонистом ГнРГ (N = 202) по сравнению с $9,6 \pm 5,5$ в цикле с применением антагонистов ГнРГ (N=204); средняя продолжительность стимуляции препаратом Рековелль составила $10,4 \pm 1,9$ дня в цикле с применением агонистов ГнРГ по сравнению с $8,8 \pm 1,8$ дня в цикле с применением антагонистов ГнРГ.

Безопасность – оценка иммуногенности

Наличие антител к ФСГ оценивалось до и после терапии у пациенток, получавших до трех повторных циклов стимуляции с применением препарата Рековелль (665 пациенток из цикла 1 исследования ESTHER-1, а также 252 пациентки из цикла 2 и 95 пациенток из цикла 3, проведенных в рамках исследования ESTHER-2). Частота обнаружения антител к ФСГ после терапии препаратом Рековелль в цикле 1 составила 1,1 %, в цикле 2-0,8 %, в цикле 3 – 1,1 %. Указанные значения были аналогичны частоте выявления антител к ФСГ, определявшихся до начала введения препарата Рековелль в цикле 1, составившей 1,4 %, и сопоставимы с частотой обнаружения антител к ФСГ после терапии фоллитропином альфа. Титры антител к ФСГ у всех пациенток были крайне низкими или не определялись, кроме того, не обладали нейтрализующими свойствами. Повторные циклы терапии препаратом Рековелль у пациенток с исходно присутствовавшими или появившимися после проведения терапии антителами к

ФСГ, не сопровождалось увеличением титра антител, не были ассоциированы со снижением ответа яичников и не приводили к развитию НР со стороны иммунной системы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль фоллитропина дельта изучался у здоровых женщин и пациенток, проходящих контролируемую стимуляцию яичников в рамках проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий (процедуры ЭКО/ИКСИ). При ежедневном п/к введении равновесная концентрация фоллитропина дельта достигается через 6-7 дней, при этом концентрация препарата в плазме крови в 3 раза превышает концентрацию препарата после первого введения. Концентрация фоллитропина дельта в плазме крови обратно пропорциональна величине массы тела, в связи с чем необходимо подбирать дозировку препарата с учетом массы тела. Системное действие фоллитропина дельта выражено сильнее, чем у фоллитропина альфа.

Абсорбция

При ежедневном п/к введении максимальная концентрация фоллитропина дельта достигается примерно через 10 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 64%.

Распределение

После п/к введения кажущийся объем распределения составляет около 25 л, а при внутривенном введении объем распределения 9 л (при достижении равновесной концентрации). В терапевтическом диапазоне выраженность системного действия фоллитропина дельта прямо пропорциональна введенной дозе препарата.

Элиминация

Фоллитропин дельта, предположительно, выводится в основном почками, как и другие фоллитропины. В неизмененном виде почками выводится около 9% действующего вещества. При однократном п/к введении фоллитропина дельта период полувыведения составляет около 40 ч, при последующих п/к введениях – около 28 ч. При п/к введении кажущийся клиренс препарата составляет 0,6 л/ч, а при внутривенном введении – 0,3 л/ч. В связи с выраженным системным действием при последующих введениях препарата наблюдается низкий кажущийся клиренс около 0,6 л/ч, приводящий к высокой эффективности.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении и местной переносимости, особый вред для человека не выявлен. Передозировка фоллитропином дельта приводила к развитию нормальных или чрезмерно выраженных фармакологических эффектов.

Фоллитропин дельта оказывал негативное влияние на фертильность и раннее эмбриональное развитие при введении крысам в дозах $\geq 0,8$ мкг/кг/сут, существенно превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека. Значение полученных данных для клинического применения препарата Рековелль не изучено в достаточной мере.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол

Полисорбат-20

L-метионин

Натрия сульфат декагидрат

Натрия гидрофосфата додекагидрат

Фосфорная кислота концентрированная

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке (шприц-ручка в пачке картонной).

Не замораживать.

Допускается хранить препарат пациентом при температуре не выше 25 °С не более 3 месяцев, включая период после первого применения.

После первого применения препарат хранить не более 28 дней при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,36 мл, 1,08 мл или 2,16 мл препарата в картридж из силиконизированного бесцветного стекла типа I объемом 3 мл. Картридж с одной стороны обжат алюминиевым колпачком, лакированным с внутренней стороны в насыщенно золотой цвет с двумя слоями (бромбутил/полиизопрен) резиновой прокладки, с другой стороны укупорен силиконизированным поршнем из резины типа I.

По 1 картриджу с 0,36 мл препарата, встроенному в шприц-ручку, и 3 иглы для инъекций в контурной ячейковой упаковке в пачке картонной с листком-вкладышем.

По 1 картриджу с 1,08 мл препарата, встроенному в шприц-ручку, и 9 игл для инъекций в контурной ячейковой упаковке в пачке картонной с листком-вкладышем.

По 1 картриджу с 2,16 мл препарата, встроенному в шприц-ручку, и 15 игл для инъекций в контурной ячейковой упаковке в пачке картонной с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Ферринг Фармасьютикалс А/С

Амагер Страндвей 405, 2770 Каструп.

Тел.: +45 88 33 88 34.

Факс: +45 88 33 88 80.

Электронная почта: production@ferring.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

Российская Федерация

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.

Тел.: +7 (495) 287–0343.

Факс: +7 (495) 287–0342.

Электронная почта: Safety.MailboxRussia@ferring.com

В Республике Казахстан:

Республика Казахстан

Представительство ЧКОО "Ferring Pharmaceuticals B.V." в Республике Казахстан

050000, г. Алматы, ул. Казыбек би, д. 20А.

Тел.: +7 (727) 311–54–47.

Факс: +7 (727) 311–54–47.

Электронная почта: Safety.MailboxKazakhstan@ferring.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000311)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: ЛП-№(000311)-(РГ-RU) – 16.07.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рековелль доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://www.eec.eaeunion.org/>.