

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фолиграф МД, 450 МЕ/0,75 мл, раствор для подкожного введения.

Фолиграф МД, 900 МЕ/1,5 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фоллитропин альфа*.

Фолиграф МД, 450 МЕ/0,75 мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 600 МЕ (44 мкг) фоллитропина альфа.

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 450 МЕ (33 мкг) фоллитропина альфа в 0,75 мл раствора.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Фолиграф МД, 900 МЕ/1,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 600 МЕ (44 мкг) фоллитропина альфа.

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 900 МЕ (66 мкг) фоллитропина альфа в 1,5 мл раствора.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

*фоллитропин альфа – это рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (р-чФСГ), который получают методом генной инженерии с использованием линии клеток яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary – CHO).

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**

У женщин в возрасте от 18 лет

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников) у женщин в случае неэффективности терапии кломифена цитратом.
- Овариальная стимуляция у женщин, проходящих суперовуляцию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочный перенос гамет или зигот.

- Овариальная стимуляция у женщин с выраженным дефицитом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в комбинации с препаратами лютеинизирующего гормона.

У мужчин в возрасте от 18 лет

- Стимуляция сперматогенеза у мужчин с врожденным или приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом при сопутствующей терапии хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Фолиграф МД следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения бесплодия.

Режим дозирования

Клиническая оценка препарата Фолиграф МД показывает, что его суточные дозы, режим применения и процедуры контроля должны быть индивидуальными, чтобы оптимизировать развитие фолликулов и свести к минимуму риск нежелательной гиперстимуляции яичников. Рекомендуется придерживаться рекомендуемых начальных доз, указанных ниже.

Ановуляция (включая СПКЯ) у женщин в случае неэффективности терапии кломифена цитратом

Препарат Фолиграф МД следует назначать курсом в виде ежедневных инъекций. Женщинам в период менструации лечение следует начинать в первые 7 дней менструального цикла.

Обычная схема лечения рекомендуется с 75–150 МЕ ФСГ в день с увеличением на 37,5–75 МЕ каждые 7–14 дней, в зависимости от индивидуальной реакции.

В клинической практике начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических характеристик пациентки, таких как: показатели овариального резерва, возраст, индекс массы тела и, если применимо, предшествующий ответ яичников на стимуляцию.

Начальная доза

Начальная доза должна быть скорректирована поэтапно:

(а) ниже 75 МЕ в день, если ожидается чрезмерная реакция яичников с точки зрения количества фолликулов, исходя из клинических характеристик пациентки (возраст, индекс массы тела, овариальный резерв);

или

(б) выше 75 МЕ до максимума 150 МЕ в день, если ожидается слабая реакция яичников.

Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена.

Коррекция дозы

Если у пациентки не наблюдается адекватного ответа (низкая или чрезмерная реакция яичников), необходимо оценить продолжение курса лечения и контролировать его в соответствии со стандартами лечения.

В случае низкой реакции суточная доза ФСГ не должна превышать 225 МЕ.

Если, по оценке врача, наблюдается чрезмерная реакция яичников, лечение следует прекратить и не вводить ХГЧ (см. раздел 4.4.). Лечение следует возобновить в следующем цикле в дозе, ниже, чем в предыдущем цикле.

Окончательное созревание фолликулов

При достижении оптимального ответа яичников через 24–48 часов после последней инъекции препарата Фолиграф МД следует провести однократную инъекцию 250 мкг

рекомбинантного человеческого хорионического гонадотропина альфа (р-ХГЧ) или 5000–10 000 МЕ ХГЧ. В день инъекции ХГЧ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы может быть проведена внутриматочная инсеминация.

Овариальная стимуляция у женщин, проходящих суперовуляцию с помощью ВРТ, таких как ЭКО, внутриматочный перенос гамет или зигот

Схема суперовуляции включает введение от 150 до 225 МЕ препарата Фолиграф МД ежедневно, начиная со 2-го или 3-го дня цикла.

В клинической практике начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических характеристик пациентки, таких как: показатели овариального резерва, возраст, индекс массы тела и, если применимо, предшествующий ответ яичников на стимуляцию.

Начальная доза

Если ожидается слабая реакция яичников, начальная доза может быть скорректирована поэтапно до уровня, не превышающего 450 МЕ в сутки. И наоборот, если ожидается чрезмерная реакция яичников, начальная доза может быть снижена до уровня ниже 150 МЕ.

Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена, пока не будет достигнуто адекватное развитие фолликулов.

Для подавления эндогенного выброса ЛГ и поддержания его на низком уровне используют агонист или антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Коррекция дозы

Если у пациентки не наблюдается адекватного ответа (низкая или чрезмерная реакция яичников), необходимо оценить продолжение курса лечения и назначить лечение в соответствии со стандартами лечения.

В случае низкой реакции суточная доза ФСГ не должна превышать 450 МЕ.

Окончательное созревание фолликулов

При достижении оптимального ответа яичников через 24–48 часов после последней инъекции препарата Фолиграф МД следует провести однократную инъекцию 250 мкг р-ХГЧ или 5000–10 000 МЕ ХГЧ, чтобы вызвать окончательное созревание фолликулов.

Овариальная стимуляция у женщин с выраженным дефицитом ЛГ и ФСГ в комбинации с препаратами лютеинизирующего гормона

У женщин с дефицитом ЛГ и ФСГ целью терапии препаратом Фолиграф МД в сочетании с препаратами ЛГ является стимулирование развития фолликулов с последующим окончательным созреванием после введения ХГЧ.

Препарат Фолиграф МД следует назначать курсом ежедневных инъекций одновременно с лутропином альфа. Если у пациентки аменорея и низкая секреция эндогенных эстрогенов, лечение можно начать в любое время.

Лечение препаратом Фолиграф МД начинают с дозы 75–150 МЕ одновременно с лутропином альфа в дозе 75 МЕ. Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена.

Если увеличение дозы ФСГ считается целесообразным, то корректировку дозы следует проводить с интервалом в 7–14 дней, увеличивая ее на 37,5–75 МЕ. Продолжительность стимуляции в течение одного цикла может быть увеличена до 5 недель.

При достижении оптимального эффекта следует провести однократную инъекцию 250 мкг р-ХГЧ или 5000–10 000 МЕ ХГЧ через 24–48 часов после последней инъекции препарата Фолиграф МД и лутропина альфа. В день инъекции ХГЧ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы, на основании заключения врача о

клиническом случае, может быть проведено внутриматочное оплодотворение или другая процедура вспомогательной репродукции с использованием медицинских средств.

Можно рассмотреть возможность поддержки лютеиновой фазы, поскольку недостаток веществ с лютеотропной активностью (ЛГ/ХГЧ) после овуляции может привести к преждевременному разрушению желтого тела.

В случае чрезмерного ответа яичников на стимуляцию, лечение фоллитропином альфа следует прекратить и отменить назначение ХГЧ. Стимуляцию повторяют в следующем цикле, начиная с более низкой по сравнению с предыдущим циклом дозы препарата Фолиграф МД (см. раздел 4.4.).

Стимуляция сперматогенеза у мужчин с врожденным или приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом при сопутствующей терапии ХГЧ

Мужчинам обычно назначают препарат Фолиграф МД в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 4 месяцев в комбинации с ХГЧ. Если по истечении этого периода ответа на терапию не получено, комбинированное лечение может быть продолжено. Текущий клинический опыт показывает, что для достижения сперматогенеза может потребоваться лечение в течение как минимум 18 месяцев.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата Фолиграф МД у пожилых пациентов нецелесообразно. Безопасность и эффективность применения препарата Фолиграф МД у пожилых пациентов не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Фолиграф МД у пациентов с нарушением функции почек или печени не установлены.

Дети

Препарат Фолиграф МД не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Подкожно.

Первую инъекцию препарата Фолиграф МД следует проводить под непосредственным контролем лечащего врача или квалифицированного медицинского персонала. Самостоятельное введение препарата Фолиграф МД могут осуществлять только те пациенты, которые хорошо мотивированы, правильно обучены и имеют возможность получить советы специалиста.

Рекомендуется ежедневно менять место инъекции.

Инструкции по обращению с предварительно заполненной шприц-ручкой и самостоятельному введению препарата Фолиграф МД:

Как применяют препарат Фолиграф МД

- Препарат Фолиграф МД представляет собой раствор для подкожного введения в картриджах для использования с шприц-ручкой. В точности соблюдайте инструкции по правильному обращению со шприц-ручкой и введению препарата.
- Не используйте препарат, если раствор в картридже непрозрачен или содержит частицы.
- При помощи шприц-ручки Вы можете самостоятельно делать себе подкожные инъекции препарата Фолиграф МД (например, в нижнюю часть живота). Ваш лечащий врач расскажет Вам, когда и как делать инъекции. Если Вы сами делаете себе инъекции препарата Фолиграф МД, строго следуйте инструкциям, приведенным ниже.

- Первую инъекцию препарата Фолиграф МД следует делать только в присутствии врача или медицинской сестры.

Из чего состоит шприц-ручка для введения препарата Фолиграф МД

- Шприц-ручка для введения препарата Фолиграф МД состоит из корпуса с поршнем, ручки регулировки дозы и кнопки ввода дозы, а также держателя картриджа и колпачка шприц-ручки.



- Все составные части шприц-ручки не находятся в прямом контакте с лекарственным препаратом и местом инъекции. Шприц-ручка используется только в качестве устройства для выполнения инъекции.
- В шприц-ручку установлен стеклянный картридж, содержащий 0,75 мл (450 МЕ) или 1,5 мл (900 МЕ) препарата Фолиграф МД; в комплекте со шприц-ручкой поставляются инъекционные иглы для выполнения подкожной инъекции препарата.

Инструкции по работе со шприц-ручкой и введению препарата Фолиграф МД

Подготовительный этап

- Вымойте руки с мылом.
- Проверьте срок годности препарата на упаковке.
- Подготовьте и расположите на чистой ровной поверхности все необходимое для выполнения инъекции препарата Фолиграф МД.

Присоединение иглы к шприц-ручке

- Возьмите новую иглу и снимите с иглы защитную пленку.
- Соедините иглу с держателем картриджа и прикрутите иглу до упора (см. рис. 1).
- Перед инъекцией снимите внешний и внутренний колпачки иглы (см. рис. 2 и 3). Делайте это аккуратно, чтобы не погнуть и не повредить иглу. Сохраните внешний колпачок иглы – он понадобится позже.



Меры предосторожности, которые следует соблюдать при установке иглы

- Для каждой инъекции используйте новую невскрытую инъекционную иглу, которая поставляется в комплекте с шприц-ручкой.

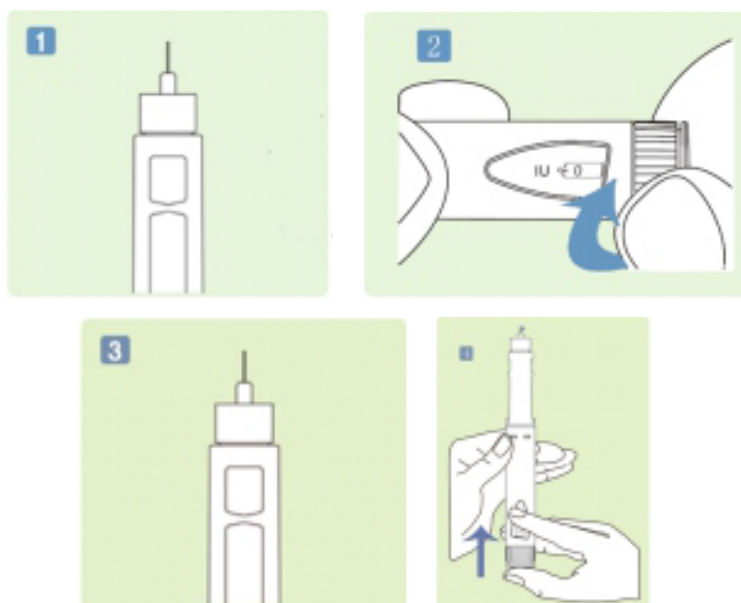
- Не используйте повторно одну и ту же иглу и утилизируйте иглу сразу после использования.

На что следует обратить внимание при установке иглы

- Если игла не установлена до конца, Вы не получите полную дозу препарата.
- Если игла погнута или повреждена, ее необходимо немедленно заменить.
- Не устанавливайте новую иглу в шприц-ручку, пока не будете готовы к следующей инъекции.
- Перед каждой инъекцией устанавливайте новую иглу. Убедитесь, что игла правильно закреплена.

Настройка и проверка проходимости иглы

- Поворачивайте ручку регулировки дозы, чтобы вывести в окошко шкалы. Услышав щелчок, выровняйте линию шкалы по центру окошка индикатора дозы (см. рис. 1 и 2).
- Держите шприц-ручку вертикально, кончиком иглы вверх.
- Нажмите кнопку ввода дозы: на кончике иглы должна появиться капля лекарственного препарата (см. рис. 3 и 4).



Меры предосторожности, которые следует соблюдать при проверке проходимости иглы

- Не передавайте шприц-ручку и иглы для использования другим людям.
- Для каждой инъекции используйте новую иглу.
- Заменяйте иглу при каждой инъекции, это поможет обеспечить стерильность и предотвратить утечку раствора, устранить пузырьки воздуха и снизить риск закупорки иглы.

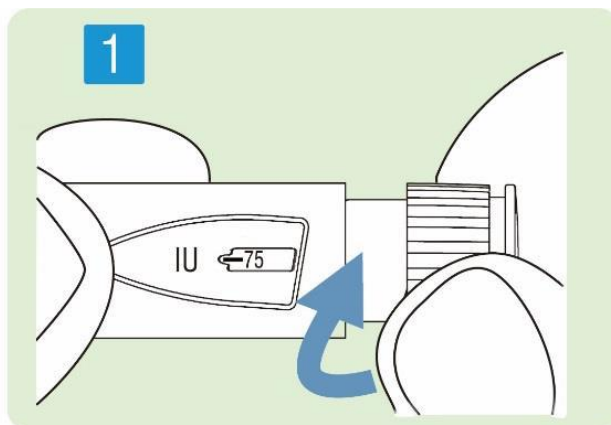
Признаки, указывающие на то, что проходимость иглы может быть нарушена

- При первом использовании шприц-ручки часто необходимо несколько раз выпустить воздух через иглу. Если лекарственный препарат не появился на кончике иглы, повторяйте вышеуказанные шаги до тех пор, пока Вы не увидите жидкость на кончике иглы. Если после нескольких попыток проверки проходимости Вы по-прежнему не видите каплю жидкости на кончике иглы, возможно, проходимость иглы нарушена.
- Убедитесь, что ваша шприц-ручка готова к использованию, то есть на кончике иглы Вы

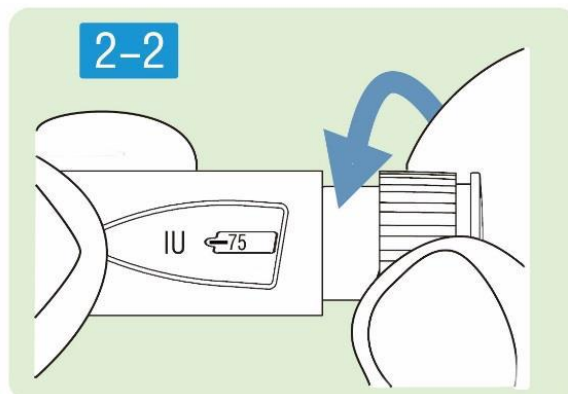
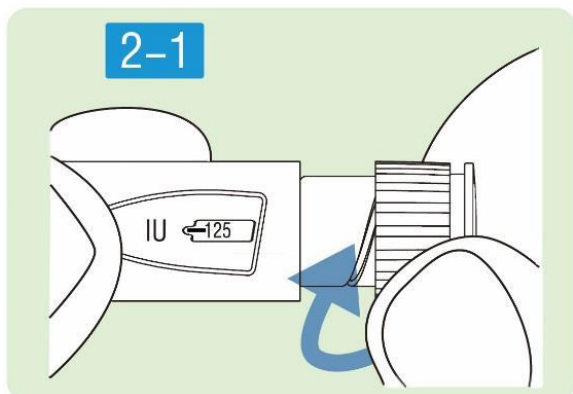
увидели каплю лекарственного препарата. Если после установки иглы капля препарата появилась на кончике иглы самостоятельно, в этом шаге проверки нет необходимости.

Установка назначенной дозы препарата

- Поворачивайте ручку регулировки дозы до тех пор, пока значения в окошке индикатора дозы не будут соответствовать назначенной Вам дозе для инъекции (см. рис. 1).



- Если при установке дозы Вы случайно получили значение большей дозы (см. рис. 2-1), поверните ручку регулировки дозы в обратном направлении до нужного значения (см. рис. 2-2). После того, как Вы услышите щелчок, необходимо выровнять линию шкалы по центру окошка индикатора дозы.
- Не нажимайте на кнопку ввода дозы при выборе и установке дозы.

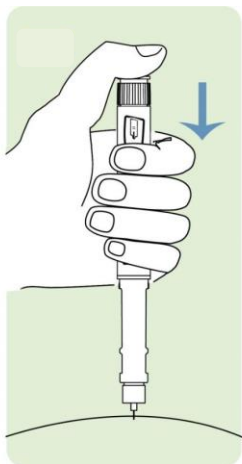


Меры предосторожности, которые следует соблюдать при наборе дозы

- Набор дозы с использованием шприц-ручки осуществляется с шагом в 12,5 МЕ (0,0208 мл).
- Максимальная доза для одной инъекции, которую можно установить, составляет 450 МЕ (0,75 мл).
- Если назначенная доза превышает 450 МЕ (0,75 мл), Вам следует разделить дозу на две инъекции. Суммарная доза двух инъекций будет равна той разовой дозе, которая Вам была назначена.

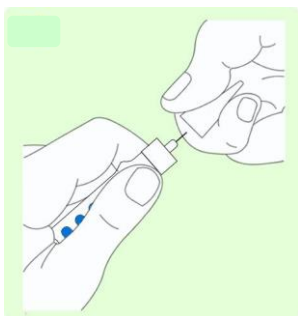
Инъекция препарата Фолиграф МД

Если Вы являетесь пациентом, которому назначен препарат Фолиграф МД, перед началом применения препарата Вы должны пройти соответствующее обучение у своего лечащего врача или квалифицированного медицинского работника по вопросам выбора и подготовки места для инъекции и техники подкожной инъекции препарата при помощи шприц-ручки.



- Выберите и продезинфицируйте место для инъекции согласно рекомендациям Вашего лечащего врача или медицинской сестры.
- Введите иглу в кожу под углом 90° к месту инъекции и нажмите на кнопку ввода дозы до упора. Число, отображаемое в окошке индикатора дозы, вернется к значению «0» (см. рисунок слева).
- Чтобы гарантировать, что доза препарата полностью введена, не вынимайте иглу из кожи сразу после инъекции. Иглу следует оставить под кожей не менее чем на 10 секунд. До того, как вынуть иглу из кожи, продолжайте удерживать кнопку ввода дозы в нажатом состоянии, не отпуская ее.
- Выньте иглу из кожи. Доза препарата успешно введена.

Удаление иглы с шприц-ручки



- После того, как Вы сделали инъекцию, аккуратно наденьте на иглу внешний колпачок (см. рисунок слева) и открутите иглу от шприц-ручки. Чтобы уменьшить вероятность случайной травмы иглой, соблюдайте осторожность при надевании на иглу внешнего колпачка и не надевайте на иглу внутренний колпачок.
- Утилизируйте использованную иглу согласно рекомендациям Вашего лечащего врача или медицинской сестры.
- Закройте шприц-ручку колпачком.

Меры предосторожности, которые следует соблюдать при выполнении инъекции при помощи шприц-ручки

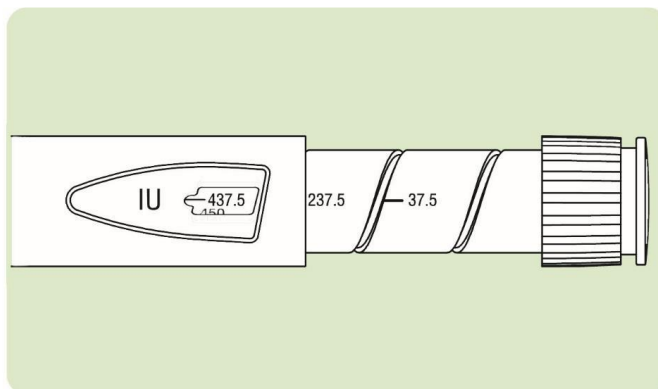
- Для введения лекарственного препарата необходимо нажать кнопку ввода дозы.
- Не пытайтесь изменить дозу препарата во время выполнения инъекции.

При использовании шприц-ручки с препаратом Фолиграф МД следует знать, что:

- Шприц-ручка предназначена только для одноразового использования, то есть шприц-ручка перестанет функционировать после того, как раствор в картридже закончится.
- Лекарственный препарат, который находится в картридже шприц-ручки, рассчитан на несколько инъекций.
- Процесс нажатия является необратимым. Запрещается нажимать на кнопку пуска дозы, чтобы вытолкнуть шток из корпуса шприц-ручки перед использованием.

Если лекарственный препарат в картридже почти закончился

Когда в шприц-ручке осталось менее 450 МЕ препарата, самой высокой дозой, которую можно установить с помощью ручки регулировки, является доза, оставшаяся в картридже.



Проблемы, с которыми можно столкнуться при использовании шприц-ручки

1. Что делать, если при проверке проходимости иглы я не вижу каплю жидкости на кончике иглы?

Ответ: убедитесь, что держатель картриджа и корпус ручки установлены на своих местах. После этого выполните действия по настройке и проверке проходимости иглы, пока на кончике иглы не появится первая капля раствора.

2. Что делать, если я не вижу каплю жидкости на кончике иглы и не могу нажать на кнопку выпуска дозы?

Ответ: возможно, игла засорилась. Удалите эту иглу, замените ее новой, а затем выполните действия по настройке и проверке проходимости иглы, пока на кончике иглы не появится первая капля раствора.

3. Что делать, если я выбрал неправильную дозу для инъекции?

Ответ: вращайте ручку регулировки дозы до тех пор, пока в окошке индикатора дозы не появится значение той дозы, которая Вам нужна для инъекции.

Обращение со шприц-ручкой и уход за ней

- Храните шприц-ручку в оригинальной упаковке и берегите ее от загрязнения.
- Храните шприц-ручку в сухом и хорошо проветриваемом помещении, вдали от прямых солнечных лучей и других повреждающих воздействий.
- Храните шприц-ручку с лекарственным препаратом и иглы в недоступном для детей месте.
- Никогда не храните шприц-ручку с присоединенной иглой.
- Обращайтесь со шприц-ручкой осторожно, не роняйте ее, избегайте ударов о твердые предметы и содержите шприц-ручку в чистоте.
- При транспортировке шприц-ручки избегайте механического воздействия, а также попадания на нее дождя и снега.
- Если шприц-ручка повреждена, не пытайтесь починить ее самостоятельно. Используйте новую шприц-ручку.
- Вы можете протирать шприц-ручку ватным тампоном, смоченным мягким моющим средством. Не используйте йод- и фторсодержащие очищающие средства во избежание повреждения пластиковой части шприц-ручки.
- Никогда не погружайте шприц-ручку в воду, не смазывайте ее.
- Перед каждой инъекцией убедитесь, что на кончике иглы имеется капля жидкости (подробнее см. в разделе «Настройка и проверка проходимости иглы»).
- После каждой инъекции сразу удаляйте иглу, чтобы избежать потенциальных рисков.
- Шприц-ручка предназначена для использования только одним человеком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фоллитропину альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Опухоли гипоталамуса или гипофиза.
- Увеличение яичников или кисты яичников неясной этиологии, не связанные с поликистозом яичников.
- Маточное кровотечение неясной этиологии.
- Карцинома яичников, матки или молочных желез.

Фоллитропин альфа не следует применять в случаях, когда положительный эффект не может быть получен: первичная овариальная недостаточность; аномалии развития половых органов,

несовместимые с беременностью; фиброзные опухоли матки, несовместимые с беременностью; первичная тестикулярная недостаточность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие рекомендации

Введение фоллитропина альфа может вызывать различные нежелательные реакции от легкой до тяжелой степени, в связи с чем фоллитропин альфа должен применяться только врачом, имеющим опыт лечения бесплодия.

При лечении фоллитропином альфа требуется оценка состояния яичников при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) как отдельно, так и в сочетании с определением эстрадиола в плазме крови.

Реакция на введение фолликулостимулирующего гормона может отличаться у различных пациентов, поэтому следует использовать минимальные эффективные дозы как у женщин, так и у мужчин.

Порфирия

У пациентов с порфирией, а также при наличии порфирии у родственников во время терапии фоллитропином альфа требуется проводить тщательный мониторинг. При ухудшении состояния или появлении первых признаков этого заболевания может потребоваться прекращение терапии.

Применение препарата у женщин

Перед началом терапии фоллитропином альфа следует оценить наличие существующих или предполагаемых противопоказаний к беременности и провести обследование бесплодной пары для исключения гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, гипоталамо-гипофизарных новообразований. При необходимости назначают соответствующую терапию. Необходимо оценить проходимость маточных труб с целью выбора метода ВРТ. Следует исключить непроходимость маточных труб, если пациентка не участвует в программе экстракорпорального оплодотворения.

У пациенток, проходящих стимуляцию роста фолликулов, либо в рамках лечения ановуляторного бесплодия, либо в ходе процедур ВРТ, может наблюдаться увеличение или гиперстимуляция яичников. Соблюдение рекомендованной дозы и режима применения фоллитропина альфа, а также тщательный мониторинг терапии позволят свести к минимуму частоту таких явлений. Для точной интерпретации показателей развития и созревания фолликулов врач должен иметь опыт интерпретации соответствующих тестов. В ходе клинических исследований была показана повышенная чувствительность яичников к фоллитропину альфа при одновременном применении с лутропином альфа. Если увеличение дозы ФСГ считается целесообразным, предпочтительно проводить коррекцию дозы с интервалом от 7 до 14 дней и с шагом от 37,5 до 75 МЕ.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

СГЯ необходимо дифференцировать от неосложненного увеличения яичников (которое является ожидаемым эффектом контролируемой стимуляции овуляции и чаще наблюдается у женщин с СПКЯ, обычно регрессирующего без проведения терапии. В отличие от неосложненного увеличения яичников клинические симптомы СГЯ могут проявляться с нарастающей выраженностью. Характерно значительное увеличение размеров яичников, высокая концентрация половых гормонов в плазме крови, увеличение сосудистой проницаемости, приводящей к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардальной полостях.

Для тяжелой формы СГЯ наиболее характерны следующие симптомы: боль и чувство распиравания в животе, выраженное увеличение размера яичников, повышение массы тела, одышка, олигурия, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота,

диарея); могут иметь место гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, асцит, гемоперитонеум, плевральный выпот, гидроторакс, острый респираторный дистресс-синдром. В редких случаях тяжелый СГЯ может осложниться перекрутом яичника и случаями тромбоэмболии, такими как тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

Независимыми факторами риска развития СГЯ являются молодой возраст, низкая масса тела, синдром поликистозных яичников, высокие дозы экзогенных гонадотропинов, высокая или быстро повышающаяся концентрация эстрадиола в сыворотке крови и предшествующие эпизоды СГЯ, большое количество развивающихся фолликулов яичников и большое количество яйцеклеток, полученных в ходе циклов ВРТ.

Соблюдение рекомендованной дозы и режима применения фоллитропина альфа может свести к минимуму риск гиперстимуляции яичников (см. разделы 4.2. и 4.8.). Для раннего выявления факторов риска рекомендуется проводить мониторинг циклов стимуляции при помощи УЗИ как отдельно, так и в сочетании с определением эстрадиола в плазме крови.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ХГЧ играет ключевую роль в возникновении СГЯ. При наступлении беременности степень тяжести СГЯ может усугубиться, а его длительность увеличиться. При появлении признаков СГЯ рекомендуется не вводить ХГЧ и рекомендовать пациенткам воздерживаться от половых контактов или использовать барьерную контрацепцию в течение, как минимум, 4-х дней. СГЯ может быстро прогрессировать (от суток до нескольких дней) до тяжелого состояния. Наиболее часто это происходит после прекращения гормональной терапии и достигает своего максимума через 7–10 дней, поэтому после введения ХГЧ необходимо наблюдение в течение минимум двух недель.

Вероятность возникновения СГЯ у пациенток, проходящих контролируемую овариальную гиперстимуляцию для ВРТ, снижают путем аспирации всех фолликулов.

СГЯ легкой или средней степени тяжести проходит спонтанно. При развитии тяжелой формы СГЯ терапия гонадотропинами, если она еще продолжается, должна быть прекращена. Пациентку следует госпитализировать и назначить специфическую для СГЯ терапию.

Многоплодная беременность

Частота многоплодной беременности и родов при индукции овуляции выше по сравнению с естественным зачатием. Наиболее частым вариантом при многоплодии является двойня. Многоплодная беременность, особенно в случае большого количества эмбрионов, повышает риск неблагоприятного исхода для матери и плода. Для минимизации риска многоплодной беременности необходим тщательный мониторинг овариального ответа. При ВРТ риск многоплодной беременности связан, главным образом, с количеством перенесенных эмбрионов, их жизнеспособностью и возрастом пациентки.

Перед началом лечения пациенток следует проинформировать о потенциальном риске многоплодной беременности.

Невынашивание беременности

Частота невынашивания беременности или самопроизвольных абортов (выкидышей) после индукции овуляции и программ ВРТ выше, чем при естественном зачатии.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеваниями маточных труб в анамнезе повышен риск эктопической беременности независимо от того, наступила ли беременность в результате естественного зачатия или лечения бесплодия. Вероятность эктопической беременности после применения ВРТ выше, чем в общей популяции.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичника и других органов репродуктивной системы у женщин, проходивших различные курсы лечения бесплодия. В настоящее время связи между терапией гонадотропинами и повышенным риском новообразований при бесплодии не установлено.

Частота врожденных аномалий

Частота врожденных аномалий после применения программ ВРТ может быть несколько выше, чем при естественной беременности. Тем не менее, неизвестно, связано ли это с особенностью родителей (например, возраст матери, качество спермы) и многоплодной беременностью или же непосредственно с процедурами ВРТ.

Тромбоэмболические осложнения

У пациенток с недавно перенесенными или текущими тромбоэмболическими заболеваниями или у пациенток с общепризнанными факторами риска тромбоэмболических осложнений, такими как личный или семейный анамнез, лечение гонадотропинами может еще больше увеличить риск обострения или возникновения таких осложнений. У таких пациенток польза от терапии должна быть соотнесена с возможным риском. Однако следует отметить, что сама беременность, а также СГЯ также сопряжены с повышенным риском тромбоэмболических осложнений.

Применение препарата у мужчин

Повышенная концентрация ФСГ в сыворотке крови мужчин может свидетельствовать о первичной тестикулярной недостаточности. В этом случае лечение р-чФСГ/ХГЧ неэффективно, и фоллитропин альфа не должен применяться.

При проведении курса терапии рекомендуется провести контроль спермограммы через 4–6 месяцев.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При совместном применении фоллитропина альфа с другими стимулирующими овуляцию препаратами (ХГЧ, кломифен) ответная реакция яичников усиливается; на фоне десенсибилизации гипофиза агонистом или антагонистом ГнРГ – снижается (требуется увеличение дозы фоллитропина альфа). О взаимодействии фоллитропина альфа с другими лекарственными препаратами данных не имеется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В период беременности препарат не применяется. Данные об ограниченном количестве случаев применения фоллитропина альфа при беременности (менее 300 исходов беременности) свидетельствуют об отсутствии пороков развития или фето/неонатальной токсичности фоллитропина альфа. В исследованиях на животных тератогенного эффекта фоллитропина альфа не наблюдалось (см. раздел 5.3.). В случае применения препарата во время беременности клинических данных недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект фоллитропина альфа.

Лактация

Фоллитропин альфа не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Фоллитропин альфа используют для стимуляции яичников в программах ВРТ у женщин, а также для стимуляции сперматогенеза у мужчин (см. раздел 4.1.).

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

Фоллитропин альфа не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении фоллитропина альфа являются головная боль, кисты яичника и реакции в месте введения препарата (боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции). Часто возникающий СГЯ, легкой или умеренной степени тяжести, должен учитываться как неотъемлемый риск процедуры стимуляции яичников. Тяжелый СГЯ встречается редко (см. раздел 4.4.). Тромбоэмболия может возникать очень редко (см. раздел 4.4.).

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Применение у женщин

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности легкой и тяжелой степени, включая анафилактические реакции и шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: тромбоэмболия (как в сочетании с СГЯ, так и отдельно от него).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: обострение бронхиальной астмы.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боли в животе, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень часто: кисты яичников.

Часто: СГЯ легкой или умеренной степени тяжести (включая соответствующую симптоматику).

Нечасто: тяжелый СГЯ (включая соответствующую симптоматику) (см. раздел 4.4.).

Редко: осложнения тяжелого СГЯ.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте инъекции (например, боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции).

Применение у мужчин

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности легкой и тяжелой степени, включая анафилактические реакции и шок.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение массы тела.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: обострение бронхиальной астмы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: акне.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: гинекомастия, варикоцеле.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте инъекции (боль, эритема, гематома, отек и раздражение в месте инъекции).

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 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь:

Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Отдел фармаконадзора: тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан:

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28, +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

О случаях передозировки фоллитропина альфа не сообщалось. Тем не менее, возможно развитие СГЯ (см. раздел 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гонадотропины и другие стимуляторы овуляции; гонадотропины.

Код АТХ: G03GA05

Препарат Фолиграф МД является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) выделяются передней долей гипофиза в ответ на ГнРГ и играют взаимодополняющую роль в развитии фолликулов и овуляции. ФСГ стимулирует развитие фолликулов яичников, в то время как ЛГ участвует в развитии фолликулов, стероидогенезе и созревании.

Фармакодинамические эффекты

Уровни ингибина и эстрадиола (Е2) повышаются после введения р-чФСГ с последующей индукцией развития фолликулов. Повышение уровня ингибина в сыворотке крови происходит быстро и может наблюдаться уже на третий день введения р-чФСГ, в то время как для повышения уровня Е2 требуется больше времени, и повышение наблюдается только с четвертого дня лечения. Общий объем фолликулов начинает увеличиваться через 4–5 дней ежедневного применения р-чФСГ, и, в зависимости от реакции пациентки, максимальный эффект достигается примерно через 10 дней от начала введения р-чФСГ.

Клиническая эффективность и безопасность у женщин

В клинических исследованиях у пациенток с тяжелым дефицитом ФСГ и ЛГ определяли уровень эндогенного ЛГ в сыворотке крови $< 1,2$ МЕ/л, измеренный в центральной лаборатории. Однако следует принимать во внимание, что существуют различия между измерениями уровня ЛГ, выполненными в разных лабораториях. В клинических исследованиях, в которых сравнивали р-чФСГ (также известный как фоллитропин альфа) с уринарным фолликулостимулирующим гормоном (у-ФСГ) при ВРТ, было показано, что фоллитропин альфа более эффективен, чем у-ФСГ по таким показателям, как снижение кумулятивной дозы и продолжительность лечения. В процедурах ВРТ фоллитропин альфа при введении в меньшей суммарной дозе при более короткой продолжительности лечения приводит к получению большего количества извлеченных ооцитов по сравнению с у-ФСГ.

Таблица: Результаты исследования GF 8407 (рандомизированное параллельное групповое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность фоллитропина альфа и у-ФСГ при ВРТ)

	Фоллитропин альфа (n = 130)	у-ФСГ (n = 116)
Количество извлеченных ооцитов	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходимое количество дней стимуляции ФСГ	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Общая необходимая доза ФСГ (количество ФСГ 75 МЕ)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Необходимость увеличения дозы (%)	56,2	85,3

Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$) по всем перечисленным критериям.

Клиническая эффективность и безопасность у мужчин

У мужчин с дефицитом ФСГ фоллитропин альфа, назначаемый одновременно с ХГЧ в течение как минимум 4 месяцев, стимулирует сперматогенез.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При подкожном введении величина абсолютной биодоступности составляет примерно 70 %. После повторных инъекций препарата наблюдается трехкратная кумуляция фоллитропина альфа в крови по сравнению с однократной инъекцией. Равновесная концентрация в крови достигается в течение 3–4 дней.

Распределение

После внутривенного введения фоллитропин альфа распределяется во внеклеточные жидкости, причем начальный период его полувыведения из организма составляет приблизительно 2 часа, тогда как окончательный период полувыведения составляет примерно 24 часа. Величина равновесного объема распределения составляет 10 л.

Элиминация

После подкожного введения величина общего клиренса составляет 0,6 л/ч. 1/8 введенной дозы фоллитропина альфа выводится почками.

5.3. Доклинические данные по безопасности

На основании доклинических данных по безопасности, полученных в традиционных исследованиях токсичности введения разовой и повторных доз, а также генотоксичности, не было выявлено дополнительных данных об особом вреде для человека, кроме приведенных в других разделах этой Общей характеристики лекарственного препарата.

У крыс, которым на протяжении длительного времени вводили фармакологические дозы фоллитропина альфа (> 40 МЕ/кг/день), наблюдалось поражение фертильности, которое выражалось в снижении плодовитости.

В высоких дозах (> 5 МЕ/кг/день) фоллитропин альфа вызывал снижение числа жизнеспособных плодов без тератогенного влияния, и приводил к патологическим родам с частотой, сравнимой с наблюдаемой при применении мочевого менопаузального гонадотропина (чМГ). Однако, поскольку применение фоллитропина альфа не показано при беременности, эти данные имеют ограниченное клиническое значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфат безводный
Маннитол
Сахароза
L-метионин
Полисорбат 20
Метакрезол
Натрия гидроксид (для коррекции pH)
Фосфорная кислота (для коррекции pH)
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого применения – 28 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

После первого применения хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Фолиграф МД, 450 МЕ/0,75 мл, раствор для подкожного введения

По 0,75 мл (содержит 450 МЕ) в картридже из бесцветного стекла типа I. Картридж закупорен с одной стороны резиновой пробкой из бромбутила/полиизопрена с обжимным алюминиевым колпачком и с другой стороны резиновым поршнем из бромбутила. Картридж установлен в шприц-ручку для инъекций (предварительно заполненная шприц-ручка).

Одну предварительно заполненную шприц-ручку с 7 одноразовыми иглами и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Фолиграф МД, 900 МЕ/1,5 мл, раствор для подкожного введения

По 1,5 мл (содержит 900 МЕ) в картридже из бесцветного стекла типа I. Картридж закупорен с одной стороны резиновой пробкой из бромбутила/полиизопрена с обжимным алюминиевым колпачком и с другой стороны резиновым поршнем из бромбутила. Картридж установлен в шприц-ручку для инъекций (предварительно заполненная шприц-ручка).

Одну предварительно заполненную шприц-ручку с 14 одноразовыми иглами и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Не применять препарат, если раствор в картридже непрозрачен или содержит частицы.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед

3-й этаж, Либерти Тауэр, Плот № К-10, Бехайнд Релайбл Плаза, Калва Индастриал Эстейт, Аироли, Нави Мумбаи 400708, Махараштра, Индия

Тел.: +91-22-4504 3456

Факс: +91-22-4504 3200

Электронная почта: corporate@bsvgroup.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АНО «ННЦ Фармаконадзора»

Юридический адрес: Россия, 121205, г. Москва, территория Сколково Инновационного Центра, бульвар Большой, д. 42, стр. 1, пом. 103, ком. 13

Физический (фактический) адрес: Россия, 105005, г. Москва, ул. Бауманская д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 923

Тел: +7 800 777-86-04

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Фолиграф МД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).