

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

Аспореликс, 0,25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цетрореликс.

Каждый флакон с препаратом содержит 0,25 мг цетрореликса (в виде ацетата).

В 1 мл раствора для подкожного введения после растворения всем растворителем содержится 0,25 мг цетрореликса (в виде ацетата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Лиофилизат

Лиофилизированная масса или порошок белого или почти белого цвета.

Растворитель

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха.

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

Препарат Аспореликс показан к применению у взрослых пациенток (18 лет и старше):

- Предотвращение преждевременной овуляции у пациенток при контролируемой стимуляции овуляции для получения яйцеклеток и проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Аспореликс может назначаться только специалистом-гинекологом.

После первой инъекции пациентка 30 минут должна находиться под наблюдением врача, чтобы удостовериться в отсутствии аллергической или псевдоаллергической реакции на введение препарата. Все инструменты и препараты для купирования такой реакции должны быть в наличии.

Режим дозирования

Содержимое одного флакона (0,25 мг цетрореликса) следует вводить один раз в день через каждые 24 часа утром или вечером. При пропуске очередного введения препарата можно сделать инъекцию в любое другое время в течение этих же суток.

Введение препарата утром: лечение препаратом Аспореликс следует начинать на 5 или 6 день стимуляции яичников (приблизительно через 96–120 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая день введения овуляторной дозы хорионического гонадотропина (ХГ).

Введение препарата вечером: лечение препаратом Аспореликс следует начинать на 5 день стимуляции яичников (приблизительно через 96–108 ч после начала стимуляции) препаратом гонадотропина, рекомбинантным или выделенным из мочи, и продолжать в течение всего периода стимуляции гонадотропином, включая вечер, предшествующий дню введения овуляторной дозы ХГ.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Применение Аспореликс противопоказано при умеренной и тяжёлой почечной недостаточности.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Применение Аспореликс противопоказано при умеренной и тяжёлой печёночной недостаточности.

Дети

Препарат Аспореликс по заявленным показаниям (см. раздел 4.1.) у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Аспореликс вводится медицинским работником.

Препарат Аспореликс вводят подкожно в нижнюю часть передней брюшной стенки, желательно в область вокруг пупка.

Восстановленный раствор должен быть бесцветным, прозрачным.

Инструкцию по приготовлению раствора для подкожного введения и введению препарата Аспореликс см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к цетрореликса ацетату, любым другим структурным аналогам гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и другим экзогенным пептидным гормонам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Лактация.
- Период постменопаузы.
- Почечная или печёночная недостаточность средней или тяжёлой степени.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациенток с признаками и симптомами активного аллергического процесса или предрасположенностью к аллергии в анамнезе.

Во время или после проведения стимуляции овуляции может возникнуть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), в этом случае проводят соответствующую терапию. Возникновение СГЯ расценивается в качестве неотъемлемого риска при процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами. Для схем назначения гонадотропинов в комбинации с антагонистами ГнРГ наблюдалась корреляция с укороченным периодом стимуляции, а также меньшими дозами гонадотропинов и меньшими концентрациями эстрадиола. Эти наблюдения могут свидетельствовать о снижении риска появления СГЯ при применении антагонистов ГнРГ. СГЯ может быстро прогрессировать (от суток до нескольких дней) до тяжёлого состояния, поэтому после введения ХГ необходимо проводить наблюдение в

течение как минимум двух недель.

Для минимизации риска СГЯ регулярно применяют ультразвуковое исследование и оценку концентрации эстрадиола в плазме крови.

При развитии тяжёлой формы СГЯ терапия гонадотропинами, если она ещё продолжается, должна быть прекращена. Пациентку следует госпитализировать и назначить специфическую для СГЯ терапию.

Поддержка лютеиновой фазы должна проводиться в соответствии с общепринятой практикой проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

К настоящему времени опыт повторного проведения стимуляции овуляции с использованием цетрореликса ограничен. Поэтому препарат при повторных курсах лечения следует использовать после оценки степени потенциального риска и эффективности лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована малая вероятность лекарственных взаимодействий при одновременном введении цетрореликса с препаратами, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450, или подвергающихся реакциям глюкуронизации или какой-либо другой конъюгации. Несмотря на то, что отсутствуют подтверждения о взаимодействии с другими широко применяемыми препаратами, в частности, с гонадотропинами и препаратами, потенциально индуцирующими выброс гистамина у пациентов с предрасположенностью к аллергии, нельзя полностью исключить вероятность лекарственного взаимодействия при одновременном их применении с цетрореликсом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Цетрореликс противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

Цетрореликс противопоказан к применению в период кормления грудью.

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

Цетрореликс не оказывает влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечались реакции в месте введения, такие как покраснение, зуд и припухлость, как правило, слабо выраженные и проходящие. В клинических исследованиях данные явления отмечались с частотой 9,4 % после многократных инъекций цетрореликса в дозе 0,25 мг.

При процедуре стимуляции овуляции гонадотропинами относительно часто отмечался СГЯ от слабой до умеренной степени выраженности (I-II степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)). На его появление могут указывать такие симптомы, как ощущение напряжения и боль в животе, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, увеличение яичников (см. раздел 4.4). С другой стороны, тяжёлый СГЯ (III ст. по

классификации ВОЗ) отмечался нечасто (к перечисленным симптомам СГЯ могут добавляться одышка, асцит, гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, плевральный выпот, накопление жидкости в перикардиальной области, олигурия, острый респираторный дистресс-синдром и тромбоэмболические нарушения).

Реакции гиперчувствительности, включая псевдоаллергические/анафилактические реакции (схожие по симптомам с аллергическими, но без выработки антител, и, как правило, проявляющиеся в той или иной степени в виде покраснения кожи, чувства жара, крапивницы, головной боли, затруднения дыхания) отмечались нечасто.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные обо всех нежелательных реакциях, наблюдавшихся при применении цетрореликса, в соответствии с общепринятой системно-органной классификацией, которые в зависимости от частоты возникновения подразделяются на очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10\,000$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: системная аллергическая или псевдоаллергическая реакция, включая жизнеугрожающую анафилаксию.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз:

Часто: лёгкий и умеренный СГЯ (I-II ст. по классификации ВОЗ);

Нечасто: тяжёлый СГЯ (III ст. по классификации ВОЗ).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте введения (покраснение, припухлость, зуд), как правило, переходящие и слабо выраженные.

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@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

Симптомы

Передозировка цетрореликсом может привести к увеличению длительности его действия, однако это не сопровождается эффектами острой токсичности.

Лечение

В случае передозировки никакие специальные меры не требуются.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги; гормоны гипоталамуса; антигонадотропин-релизинг гормоны.

Код АТХ: N01CC02

Механизм действия

Гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ) вызывает усиление секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гонадотропными клетками передней доли гипофиза. Цетрореликс, являясь аналогом ГнРГ, связывается с рецепторами мембран клеток гипофиза и конкурентно тормозит связывание эндогенного ГнРГ этими рецепторами. Цетрореликс дозозависимо тормозит секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом.

Фармакодинамические эффекты

В условиях отсутствия предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения препарата, продолжительность действия цетрореликса зависит от вводимой дозы. У женщин цетрореликс вызывает задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, овуляции. После однократного введения 3 мг цетрореликса действие препарата продолжается в течение не менее 4 дней (на 4-й день после введения секреторная функция угнетена на 70 %). Регулярные введения цетрореликса по 0,25 мг каждые 24 ч поддерживает эффект препарата. Действие цетрореликса полностью обратимо после прекращения лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Быстро всасывается после подкожной инъекции, абсолютная биодоступность составляет около 85 %. Фармакокинетические параметры после однократного введения 0,25 мг и многократного введения (в течение 14 дней), соответственно: максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме: 4,17–5,92 нг/мл и 5,18–7,96 нг/мл; время достижения $C_{\max}$ ($T_{C_{\max}}$): 0,5–1,5 ч и 0,5–2 ч; площадь под кривой концентрация-время (AUC): 23,4–42 нг/ч/мл и 36,7–54,2 нг/ч/мл.

Распределение

Объем распределения равен 1,1 л/кг.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,4–48,8 ч и 4,1–179,3 ч после однократного и многократного (в течение 14 дней) подкожного введения дозы 0,25 мг, соответственно. При подкожном введении однократных доз цетрореликса (от 0,25 до 3 мг), так же, как и при ежедневном введении в течение 14 дней, фармакокинетика препарата демонстрирует линейную зависимость. Средний конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет 12 и 30 ч, соответственно, что свидетельствует об абсорбции в месте введения.

Цетрореликс выводится почками. Общий плазменный и почечный клиренс составляют соответственно 1,2 мл/мин $\times$ кг и 0,1 мл/мин $\times$ кг. Конечный период полувыведения после внутривенного и подкожного введения составляет, соответственно, в среднем около 12 и 30 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Маннитол

Растворитель

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Цетрореликс несовместим с некоторыми веществами широко применяемых парентеральных растворов, поэтому его следует растворять только с помощью прилагаемого растворителя (вода для инъекций).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Лиофилизат

2 года.

Растворитель

2 года.

Восстановленный раствор хранить в холодильнике (2–8 °C) не более 2 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °C). Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Флакон с препаратом: По 0,25 мг цетрореликса во флакон из бесцветного прозрачного стекла типа I (Ф.США) вместимостью 2 мл, укупоренный пробкой из бромбутилового каучука, обжатый комбинированным колпачком из алюминия с пластмассовой крышкой («флип-офф»). На каждый флакон наклеивают этикетку.

Ампула с растворителем: По 1 мл воды для инъекций в ампуле из бесцветного прозрачного стекла типа I (Ф.США) вместимостью 1 мл с линией надлома синего цвета и с защитным

колпачком для удобства открытия ампулы. На каждую ампулу наклеивают этикетку.

В состав комплекта входит: 1 флакон с препаратом и 1 ампула с растворителем.

Один комплект в поддоне из поливинилхлорида вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Особые требования отсутствуют.

Восстановленный раствор должен быть бесцветным, прозрачным.

Инструкция по приготовлению раствора для подкожного введения и введению препарата Аспореликс

Упаковка с препаратом Аспореликс содержит один флакон с препаратом и одну ампулу с растворителем (вода для инъекций).

1. Препарат Аспореликс следует разводить только в прилагаемом растворителе (вода для инъекций). Для разведения препарата используют иглы калибра от 20G до 23G.
2. Соблюдая правила асептики, наберите в шприц все содержимое ампулы с растворителем. Введите иглу шприца с растворителем в центральную часть резиновой пробки флакона с препаратом. Медленно введите растворитель из шприца во флакон.
3. Не вынимая иглу из флакона, осторожно покачивайте флакон до полного растворения лиофилизата. Избегайте энергичного встряхивания, чтобы во время растворения не образовались пузырьки.
4. Наберите все содержимое флакона в шприц. Очень важно набрать в шприц все содержимое флакона, это позволит ввести дозу цетрореликса не менее 0,23 мг.
5. Для введения препарата используют иглу, предназначенную для подкожной инъекции.
6. Не используйте раствор, если он непрозрачен или содержит нерастворённые частицы.
7. Раствор следует вводить сразу после его приготовления.
8. Во избежание появления местного раздражения при повторном введении препарата, место инъекции следует ежедневно менять.

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:

в Российской Федерации и Республике Беларусь:

Российская Федерация

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

в Республике Казахстан:

Республика Казахстан

ТОО «КАЗБИОТЕХ»

010002, г. Астана, ул. Шарль де Голль, здание 3А, н.п.2

Тел.: +7 717 242 7704

Электронная почта: pv@kazbiotech.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Аспореликс доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eaeunion.org/>