

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
БРАВЕЛЬ
(BRAVELLE)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: urofollitropin;

основні фізико-хімічні властивості:

1 флакон містить ліофілізований порошок білого або злегка жовтуватого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозору, безбарвну рідину;

склад: 1 флакон містить урофолітропіну (високоочищений урофолікулоstimулюючий гормон) 82,5 МО, що еквівалентно вивільненому урофолітропіну 75 МО;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію фосфат двоосновний гептагідрат, полісорбат 20, вода для ін'єкцій;

1 ампула з 1 мл розчинника містить натрію хлориду, кислоти соляну розбавлену, воду для ін'єкцій.

Форма випуску. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції.
Гонадотропні гормони. Код АТС G03G A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Урофолітропін є високоочищеним препаратом сечового фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), виділеного з сечі жінок в період постменопаузи. ФСГ стимулює зростання і розвиток фолікулів, а також вироблення гонадотропних стероїдів у жінок, які не страждають на первинну дисфункцію яєчників.

Згідно з даними клінічних випробувань, фармакодинамічні ефекти урофолітропіну не відрізняються від ефектів рекомбінантного ФСГ при такому ж способі введення. Після підшкірного введення урофолітропін спричиняє таку ж реакцію з боку фолікулів, утворення таких же пікових концентрацій естрадіолу і кількість дозріваючих і зрілих овоцитів, як при застосуванні рекомбінантного ФСГ без відмінностей в сумарній дозі і тривалості лікування.

Застосування урофолітропіну, зазвичай, починають після застосування хоріонічного гонадотропного гормону (ХГГ) для індукції кінцевого етапу дозрівання фолікула і овуляції.

Фармакокінетика. Максимальна концентрація ФСГ, що містить урофолітропін, досягається протягом 21 години. Стабільна концентрація спостерігається на 4 - 5 день. Після 7 денного курсу ін'єкцій максимальна концентрація ФСГ досягається протягом 10 годин після ін'єкції.

Середній період напіввиведення ФСГ становить 41 годину. Через 7 днів повторних підшкірних введень середній період напіввиведення ФСГ становить 30 годин.

Через 7 днів підшкірного введення урофолітропіну максимальна концентрація ФСГ дорівнює 11,1 МО/л, а стабільна площа під фармакокінетичною кривою (AUC) на рівні 235 МО/л*год.

Показання для застосування.

- Жіноче безпліддя, зумовлене ановуляцією (зокрема в результаті оваріального полікістозу яєчників) у жінок, що не піддаються лікуванню кломіфену цитрату.
- При контрольованій гіперстимуляції яєчників для індукції численного утворення фолікулів при проведенні медикаментозних програм по лікуванню безпліддя (включаючи запліднення *in vitro*/ембріональне перенесення, внутрішньотрубне перенесення гамети (ВПГ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ІЦС)).

Спосіб застосування та дози. Лікування Бравелем повинно проводитися під спостереженням лікаря

Препарат вводять підшкірно, після розчинення у доданому розчиннику.

У реакції яєчників на екзогенні гонадотропіни існують значні міжвидові і внутрішньовидові відмінності, що не дозволяє застосовувати стандартизовані схеми дозування. Зважаючи на це, дози підбирають індивідуально, залежно від реакції яєчників на лікування. Це вимагає контролю функції яєчників або тільки за допомогою ультразвукового методу, або у поєднанні з лабораторним контролем рівня естрадіолу. Бравель може застосовуватися як окремо, так і в комбінації з гонадотропним рилізинг-фактором (його агоністом або антагоністом з метою контролю гіперстимуляції яєчників). Досвід клінічного застосування Бравеля у поєднанні з антагоністами гонадотропного рилізинг-фактора відсутній. Рекомендоване дозування і тривалість лікування можуть змінюватися залежно від індивідуалізованої схеми лікування.

Ановуляція (включаючи оваріальний полікістоз (ОП):

мета лікування Бравелем полягає в утворенні одного Граафового фолікула, з якого відбудеться вивільнення овоцита в результаті дії людського хоріонічного гонадотропного гормону (ХГГ).

Застосування Бравеля слід починати протягом перших 7 днів менструального циклу. Рекомендована початкова доза становить 75 - 150 МО в день упродовж 7 днів. Грунтуючись на клінічних спостереженнях (включаючи ультразвукове дослідження яєчників окремо або в комбінації з контролем рівня естрадіолу), подальше дозування необхідно індивідуалізувати. Дозу можна регулювати не частіше одного разу в 7 днів. Рекомендоване одноразове підвищення дози становить 37,5 МО і не повинно перевищувати 75 МО. У разі відсутності результату протягом 4 тижнів, курс лікування слід припинити.

Після досягнення оптимального результату лікар або медсестра повинні ввести разову дозу ХГГ в кількості від 5 000 до 10 000 МО наступного дня після останньої введеної дози Бравелю. В день введення ХГГ і наступного дня рекомендується здійснювати статеві контакти. Альтернативним способом є проведення штучного внутрішньоматкового запліднення. За станом пацієток необхідно ретельно спостерігати, щонайменше протягом 2 тижнів після введення ХГГ. У разі підвищеної реакції на Бравель, лікування слід припинити, а пацієнтки повинні утриматися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції до початку наступного місячного циклу.

Контрольована гіперстимуляція яєчників для індукції численного утворення фолікулів при здійсненні програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ):

для пацієнтів, які пройшли курс лікування агоністами гонадотропін рилізинг-фактору, лікування Бравелем слід почати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом. Рекомендована початкова доза Бравеля становить 150 - 225 МО в день упродовж мінімум перших 5 днів лікування. Грунтуючись на клінічних спостереженнях (включаючи ультразвукове дослідження окремо, або в комбінації з визначенням рівня естрадіолу), подальше дозування повинно бути індивідуалізоване, але не перевищувати 150 МО на кожне регулювання дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати

450 МО і, в більшості випадків, тривалість лікування впродовж більше 12 днів не рекомендується.

У схемах, що не передбачають зниження регуляції (down regulation), лікування Бравелем слід починати на 2-3 день менструального циклу. Рекомендована величина і режим дозування такі ж, як запропоновані для вищезгаданих протоколів із застосуванням агоністів ХГГ для зниження регуляції.

Досягши оптимальної реакції організму, пацієнткам вводиться разова доза до 10000 МО ХГГ для індукції остаточного дозрівання фолікула і підготовки до виходу овоциту. Пацієнтки повинні знаходитися під ретельним спостереженням щонайменше, протягом 2 тижнів після введення ХГГ.

Побічна дія. Висипання, нудота, блювання, відчуття важкості та дискомфорт у животі, діарея, запор, м'язові спазми, припливи тепла, вагінальні кровотечі, синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), біль в ділянці таза, підвищена чутливість молочної залози, вагінальні виділення, підвищений ризик позаматкової вагітності. Біль у місці ін'єкції (почервоніння гематома, набряк та/або свербіж). Інфекції сечовидільних шляхів, назофарингіт.

Як ускладнення при СГЯ можуть відбуватися тромбоемболічні розлади і перекручування яєчника.

Протипоказання. Бравель протипоказаний жінкам:

- з гіпофізарними або гіпоталамічними пухлинами,
- карциномою яєчника, матки або молочних залоз,
- під час вагітності та лактації,
- при гінекологічних кровотечах невстановленої етіології,
- з гіперчутливістю до будь-якого з компонентів препарату.

У нижчеописаних випадках вихід яйцеклітини, швидше за все, не відбудеться, у зв'язку з чим Бравель призначати не слід при:

- первинній неспроможності яєчників,
- кістах або збільшенні яєчників, що не є результатом оваріального полікістозу,
- аномаліях статевих органів, які несумісні з вагітністю,
- фіброзних новоутвореннях матки, які несумісні з вагітністю.

Передозування. Можливий розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. Лікування симптоматичне.

Особливості застосування. Бравель – сильний гонадотропний препарат, здатний викликати побічні ефекти різного ступеня тяжкості, і повинен застосовуватися виключно під спостереженням лікаря, що добре володіє методами лікування безпліддя.

Безпечно і ефективно застосування Бравелю вимагає ретельного і регулярного контролю реакції яєчників на лікування, що включає ультразвукове дослідження, бажано у поєднанні з визначенням рівня естрадіолу в плазмі.

Перша ін'єкція Бравелю повинна бути зроблена під ретельним контролем лікаря.

До того, як почати лікування, необхідно провести дослідження причин безпліддя в обох партнерів, а також провести медичне обстеження щодо наявності можливих протипоказань. Зокрема, пацієток необхідно обстежувати на наявність гіпотиреоїдизму, адренкортикальної недостатності, гіперпролактинемії, гіпофізарної або гіпоталамічної пухлини, призначити відповідне лікування, передбачене при таких патологічних станах.

У пацієток, яким проводиться стимуляція зростання фолікулів як в рамках лікування безпліддя в результаті ановуляції, так і в межах програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), може спостерігатися збільшення розміру яєчників або розвиватися

синдром гіперстимуляції яєчників. Дотримання рекомендованого режиму дозування Бравелю і ретельний контроль реакції яєчників на лікування допоможуть мінімізувати ризик розвитку цих побічних ефектів.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)

СГЯ – стан, що відрізняється від неускладненого збільшення яєчників. СГЯ є синдромом, тяжкість симптомів якого може наростати. Синдром проявляється в значному збільшенні розмірів яєчників, підвищенні рівня статевих стероїдних гормонів, а також підвищеній проникності кровоносних судин, яка може призводити до скупчення рідини в черевній, плевральній і, у виняткових випадках, в перикардіальній порожнині.

Підвищена реакція яєчників на лікування гонадотропіном рідко призводить до СГЯ за винятком випадків, коли для стимуляції овуляції застосовують ХГГ, тому у випадках виникнення СГЯ потрібно утриматися від застосування стимуляції за допомогою ХГГ а також рекомендувати пацієнткам утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом 4 днів мінімум. СГЯ може мати швидкий початок (від доби до декількох днів) і є серйозним побічним ефектом, тому пацієнтки повинні знаходитися під ретельним контролем лікаря щонайменше протягом 2 тижнів після введення ХГГ.

Дотримання рекомендованого режиму дозування Бравелю і ретельний контроль під час лікування дозволить мінімізувати ризик виникнення гіперстимуляції яєчників і багатоплідної вагітності. При проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) аспірація всіх фолікулів до настання овуляції допоможе понизити ризик виникнення гіперстимуляції.

СГЯ може набути тяжких форм і бути тривалішим у разі настання вагітності. Зазвичай СГЯ самостійно проходить при настанні менструації.

У важких випадках СГЯ, введення гонадотропіну слід припинити, а пацієнтка повинна бути госпіталізована для проведення спеціального лікування.

Синдром частіше розвивається у пацієнок з оваріальним полікістозом.

Багатоплідна вагітність

Багатоплідна вагітність, особливо при великій кількості плодів, несе підвищений ризик виникнення ускладнень як для матері, так і для плоду в перинатальний період.

У пацієнок, у яких овуляція настає в результаті лікування гонадотропіним гормоном, частішають випадки багатопліддя порівняно з вагітністю в результаті природного запліднення. Для мінімізації ризику багатопліддя необхідно вести ретельне спостереження за реакцією яєчників жінки.

До початку лікування пацієнтки повинні бути попереджені про можливість виникнення у них багатоплідної вагітності.

Невиношена вагітність

Кількість випадків невиношених вагітностей, в результаті переривання вагітності або спонтанних абортів, вища у жінок, що піддаються стимуляції дозрівання фолікулів або проходять програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), ніж у разі природного зачаття.

Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями маткових труб мають більший ризик розвитку позаматкової вагітності, ніж у випадках здорового зачаття або лікування безпліддя.

Новоутворення репродуктивних органів

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

Вроджені вади розвитку

Поширеність вроджених вад розвитку плоду у жінок після проведення ДРТ може трохи перевищувати кількість пороків при природному зачатті. Вважається, що це може бути результатом індивідуальних особливостей батьків (наприклад, вік матері, характеристики сперми і т.д.).

Тромбоемболічні порушення

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

Вагітність і лактація

Бравель протипоказаний жінкам в період вагітності і лактації.

На сьогодні не повідомлялося про ризик виникнення тератогенних ефектів при клінічно контрольованій гіперстимуляції яєчників. Дані про дію на перебіг вагітності відсутні.

Вплив на здатність управляти керувати транспортом і механізмами

Бравель не впливає на здатність керувати транспортом і механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Досліджень лікарських взаємодій Бравеля у людей не проводилися.

Не дивлячись на відсутність клінічного досвіду, очікується, що одночасне застосування Бравеля і кломіфена цитрату може посилювати реакцію фолікулярного дозрівання. При сумісному застосуванні з агоністами гонадотропного рилізінг фактора з метою гіпофізарної десенсибілізації можуть знадобитися вищі дози Бравеля для досягнення бажаної реакції з боку яєчників.

Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище $+25^\circ\text{C}$. Не заморожувати. Термін придатності – 2 роки. Забороняється застосовувати препарат після дати, зазначеної на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 або 5 флаконів з сухим препаратом і по 10 або 5 ампул з розчинником по 1 мл, у картонній коробці.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія.

Адреса.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина.

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія.