

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФОЛІГРАФ™
(FOLIGRAF™)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 75 МО або 150 МО рекомбінантного людського фолікулоstimулюючого гормону;

допоміжні речовини: динатрію гідрофосфат безводний, маніт (Е 421), сахароза, метіонін, полісорбат 20;

розчинник: стерильна вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

основні фізико-хімічні властивості: 1 флакон містить ліофілізат у вигляді грудки білого або майже білого кольору; 1 ампула з розчинником містить прозору безбарвну рідину без запаху.

Фармакотерапевтична група.

Гонадотропіни. Код АТХ G03G A05.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фоліграф™ – це рекомбінантний людський фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), одержаний методом генної інженерії на культурі клітин яєчників китайського хом'яка, стимулює ріст фолікулів. Проявляє гонадотропну (стимулює проліферацію ендометрія, овуляцію у жінок з пригніченою ендогенною секрецією гонадотропіну) та естрогенну (стимулює ріст і дозрівання фолікулів яєчників, сприяє розвитку численних фолікулів при проведенні контрольованої оваріальної гіперстимуляції для програми допоміжних репродуктивних технологій) дії.

Фармакодинаміка.

Під час досліджень пацієнок з тяжкою недостатністю ФСГ та лютенізуючого гормону (ЛГ) визначали за сироватковим рівнем ендогенного ЛГ < 1,2 МО/л, виміряним у лабораторії. Проте слід взяти до уваги, що рівень ЛГ, виміряний у різних лабораторіях, може відрізнитись.

Фармакокінетика.

Після підшкірного введення абсолютна біодоступність препарату становить приблизно 70 %. Багаторазове введення призводить до збільшення його кумуляції втретє з досягненням рівноважного стану впродовж 3-4 днів. Було показано, що у жінок з пригніченою ендогенною секрецією гонадотропінів Фоліграф™ ефективно стимулює розвиток фолікулів і стероїдогенез, незважаючи на низькі рівні ЛГ, які перебувають поза межею вимірювання.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) у жінок, які виявилися нечутливими до лікування кломіфену цитратом.
- Стимуляція розвитку множинних фолікулів у пацієнок, які піддаються суперовуляції при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), таких як запліднення *in vitro* (IVF), трансфер гамети до фалопієвої труби (GIFT) і трансфер зиготи до фалопієвої труби (ZIFT).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини, до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- пухлини гіпоталамуса або гіпофіза;
- збільшення яєчників або кіст, не пов'язане із синдромом полікістозних яєчників;
- гінекологічні кровотечі невідомої етіології;

– карциноми яєчників, матки або молочних залоз.

Фоліграф™ не слід застосовувати, якщо неможливо отримати ефективну реакцію на лікування, наприклад, при наявності:

- первинної недостатності яєчників,
- вад статевих органів, несумісних з вагітністю,
- фіброїдних пухлин матки, несумісних з вагітністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату Фоліграф™ з іншими препаратами, які застосовують для стимуляції овуляції (таких як ЛХГ, кломіфену цитрат), може потенціювати фолікулярну реакцію, тоді як сумісне застосування з агоністами Гн-РГ для індукування десенсибілізації гіпофіза може призвести до збільшення дозування препарату Фоліграф™, необхідного для досягнення адекватної оваріальної реакції. Про жодні інші клінічно значущі лікарські взаємодії під час терапії препаратом Фоліграф™ не повідомлялося.

Особливості застосування.

Препарат Фоліграф™ проявляє значну гонадотропну активність, яка може спричинити розвиток помірних або виражених побічних реакцій, тому він може застосовуватись тільки лікарями, добре обізнаними з проблемами безплідності та її лікування.

Терапія гонадотропінами потребує певних часових зобов'язань від лікарів та інших медичних працівників, а також наявності відповідної апаратури для моніторингу лікування. У жінок безпечно та ефективно застосування препарату Фоліграф™ передбачає регулярний моніторинг реакції яєчників за допомогою ультразвукового дослідження, переважно з одночасним визначенням сироваткового рівня естрадіолу. Реакція пацієнтів на введення ФСГ має індивідуальний характер, причому деякі пацієнти реагують на ФСГ дуже слабо. Для лікування потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату відповідно до мети лікування.

Самостійне введення препарату Фоліграф™ можуть проводити лише добре обізнані, належним чином навчені пацієнти, які мають можливість консультиватися з фахівцем у разі необхідності.

Першу ін'єкцію препарату Фоліграф™ необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника.

Перед початком лікування безплідному подружжю необхідно пройти обстеження щодо існуючих та ймовірних протипоказань до вагітності. Зокрема, пацієнтів необхідно обстежити щодо гіпотиреозу, недостатності надниркових залоз, гіперпролактинемії та наявності пухлин гіпофіза або гіпоталамуса та призначити відповідне специфічне лікування. У пацієток, які піддаються стимуляції росту фолікулів у рамках лікування ановуляторної неплідності або процедур ДРТ, може спостерігатися збільшення яєчників або розвиток гіперстимуляції. Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення препарату Фоліграф™, а також ретельний моніторинг терапії знизять частоту подібних явищ. Точна інтерпретація показників фолікулярного розвитку та дозрівання потребує залучення фахівця, який має досвід тлумачення відповідних тестів.

Клінічні випробування показали посилення чутливості яєчників до дії препарату Фоліграф™ при одночасному введенні лютропіну альфа. Якщо збільшення дози ФСГ вважається необхідним, його краще проводити із 7-14-денними інтервалами зі збільшенням дози на 37,5-75 МО.

Безпосереднього порівняння застосування Фоліграфу™/ЛГ та людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ) не проводилось. Аналіз опублікованих даних дає можливість припустити, що частота овуляцій, отримана при застосуванні Фоліграфу™/ЛГ, подібна до такої при застосуванні ЛМГ.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ)

Очікуваним наслідком контрольованої оваріальної стимуляції є певне збільшення розмірів яєчників. Це явище, яке найбільш поширене серед жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, зазвичай минає без відповідного лікування.

На відміну від неускладненого збільшення яєчників СГСЯ – це синдром, який проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Він включає помітне збільшення яєчників, високі сироваткові рівні статевих стероїдів та зростання судинної проникності, яке може призвести до накопичення рідини у черевній, плевральній та зрідка у перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ може спостерігатися така симптоматика: біль і відчуття розтягнення у черевній порожнині, значне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія та шлунково-кишкова симптоматика, включаючи нудоту, блювання та діарею. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, гемоконцентрація, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперитонеум, плевральні виливи, гідроторакс та гостра легенева недостатність. У дуже поодиноких випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений перекручуванням яєчників та тромбоемболічними ускладненнями, такими як емболія легеневої артерії, ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

Незалежні фактори ризику розвитку СГСЯ включають синдром полікістозних яєчників, високі абсолютні або швидко зростаючі сироваткові рівні естрадіолу (наприклад > 900 пг/мл або > 3300 пмоль/л, при ановуляції; > 3000 пг/мл, або > 11000 пмоль/л, при допоміжних репродуктивних технологіях (ДРТ) та велику кількість зростаючих фолікулів (наприклад > 3 фолікулів діаметром ≥ 14 мм при ановуляції; ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм при ДРТ).

Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення Фоліграфу™ може мінімізувати ризик розвитку оваріальної гіперстимуляції. Для раннього встановлення відповідних факторів ризику рекомендується проводити моніторинг циклів стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження та визначення рівня естрадіолу.

Відомо, що ЛХГ відіграє ключову роль в ініціації СГСЯ і що цей синдром може ставати тяжчим та тривалішим при настанні вагітності. Тому при наявності ознак оваріальної гіперстимуляції, таких як сироваткові рівні естрадіолу > 5500 пг/мл, або > 20200 пмоль/л та розвиток понад 40 фолікулів загалом, рекомендується відмінити введення ЛХГ та порадити пацієнтці утриматись від статевих зносин або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції упродовж щонайменше 4 днів. СГСЯ може швидко прогресувати (у межах 24 годин) і протягом кількох днів стати серйозним медичним ускладненням. Найчастіше він спостерігається після припинення гормонального лікування і досягає максимальної частоти приблизно на 7-10-й дні після завершення лікування. Отже, після введення ЛХГ пацієнтки повинні перебувати під медичним наглядом щонайменше протягом 2 тижнів.

При застосуванні ДРТ частоту розвитку гіперстимуляції може зменшити аспірація всіх фолікулів до овуляції.

Зазвичай легкі або помірні форми СГСЯ минають спонтанно. Якщо спостерігається тяжка форма СГСЯ, лікування гонадотропінами необхідно припинити, якщо воно ще продовжується, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати відповідну терапію СГСЯ.

Багатоплідна вагітність

Багатоплідна вагітність, особливо вищого порядку, несе підвищений ризик несприятливого результату пологів і перинатального періоду.

При індукції овуляції із застосуванням Фоліграфу™ частота багатоплідних вагітностей вища, ніж при природному заплідненні. Більшість множинних запліднень представлена двійнями. Для зниження ризику багатоплідної вагітності рекомендується ретельно контролювати оваріальну реакцію.

При проведенні процедур ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином з кількістю пересаджених ембріонів, їхньою якістю та віком пацієнтки.

Пацієнток необхідно поінформувати про потенційний ризик багатоплідної вагітності до початку лікування.

Переривання вагітності

У пацієнок при проведенні стимуляції росту фолікулів для індукції овуляції або ДРТ частота випадків переривання вагітності внаслідок викидня або спонтанного абортів вища, ніж у загальній популяції.

Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями труб в анамнезі мають ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи настала вона внаслідок спонтанного запліднення чи лікування безплідності. Повідомлялося, що поширеність позаматкової вагітності після проведення ДРТ вища, ніж у загальній популяції.

Новоутворення репродуктивної системи

Є повідомлення про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень в яєчниках та інших органах репродуктивної системи жінок, які для лікування безплідності застосовували кілька лікарських препаратів. Ще не з'ясовано, чи збільшує лікування гонадотропінами початковий ризик розвитку таких пухлин у безплідних жінок.

Уроджені вади

Поширеність уроджених вад після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж після спонтанного запліднення, хоча ще не з'ясовано, чи пов'язано це із причинами, що зумовили неплідність, чи власне з процедурами ДРТ. При проведенні клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду не було одержано доказів того, що гонадотропіни збільшують ризик появи вроджених вад.

Тромбоемболічні явища

У жінок, для яких загалом встановлені фактори ризику розвитку тромбоемболічних явищ, такі як індивідуальні або сімейні випадки, а також у жінок з існуючими або нещодавніми тромбоемболічними захворюваннями лікування гонадотропінами може призвести до подальшого підвищення такого ризику. У таких жінок необхідно оцінити перевагу застосування гонадотропінів над ризиком розвитку подібних явищ. Проте слід відзначити, що власне вагітність та СГСА збільшують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Показань для застосування препарату Фоліграф[™] у період вагітності немає. Після клінічного застосування гонадотропінів у рамках контрольованої оваріальної гіперстимуляції не повідомлялось про будь-який тератогенний ризик. У разі застосування препарату у період вагітності клінічних даних для виключення тератогенного ефекту рекомбінантного ФСГ недостатньо, хоча про випадки розвитку вроджених вад досі не повідомлялось. У ході досліджень на тваринах тератогенного ефекту препарату не спостерігалось.

Фоліграф[™] не показаний для застосування у період годування груддю. У період лактації прогноз щодо оваріальної стимуляції несприятливий через секрецію пролактину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводилось.

Спосіб застосування і дози.

Фоліграф[™] призначений лише для підшкірного введення.

Лікування препаратом Фоліграф[™] слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування безплідності.

Добові дози, режим введення та процес моніторингу лікування із застосуванням Фоліграфу[™] не повинні відрізнятися від тих, що застосовуються для препаратів сечового ФСГ. Клінічні дослідження показали, що порівняно із сечовим ФСГ застосовують меншу загальну дозу Фоліграфу[™] упродовж коротшого періоду лікування, що дає змогу не лише оптимізувати лікування, але й зменшити ризик небажаної оваріальної гіперстимуляції.

Рекомендується дотримуватись запропонованих початкових доз препарату, наведених нижче.

Жінки з ановуляцією, включаючи синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)

Метою терапії препаратом Фоліграф™ є розвиток одного дозрілого граафова фолікула, з якого після введення ЛХГ вивільниться яйцеклітина.

Препарат Фоліграф™ можна признати у вигляді курсу щоденних ін'єкцій. У пацієнок, які мають менструації, лікування потрібно розпочинати впродовж перших 7 днів менструального циклу.

Лікування потрібно адаптувати до індивідуальної реакції пацієнтки, яку оцінюється за ультразвуковим дослідженням розміру фолікула та/або рівнем секреції естрогенів. Звичайно застосовують режим, що розпочинається із введення 75-150 МО ФСГ щоденно. Для отримання адекватної, але не надмірної реакції у разі необхідності дозу препарату можна збільшувати на 37,5 (краще) або 75 МО з 7- або (краще) 14-ти денними інтервалами. Максимальна добова доза звичайно не перевищує 225 МО ФСГ. Якщо пацієнтка протягом 4 тижнів не реагує на лікування належним чином, цей лікувальний цикл припиняють і повторно розпочинають лікування з більшої, ніж у попередньому циклі, початкової дози.

Коли досягнуто оптимальної реакції, необхідно протягом 24-48 годин після останньої ін'єкції препарату Фоліграф™ одноразово ввести від 5000 до 10 000 МО ЛХГ. Пацієнтці рекомендується цього та наступного після введення ЛХГ дня мати статеві зносини. Альтернативно можна провести внутрішньоматкове запліднення (ВМЗ).

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення ЛХГ (див. розділ «Особливості застосування»). У наступному циклі лікування необхідно розпочати з дози, нижчої від застосовуваної у попередньому циклі.

Жінки, які піддаються оваріальній стимуляції для розвитку множинних фолікулів перед проведенням запліднення in vitro або інших допоміжних репродуктивних технологій

Режим лікування, який звичайно застосовують для суперовуляції, включає введення 150-225 МО препарату Фоліграф™ щоденно, починаючи з 2-го або 3-го дня циклу. Лікування продовжують доти, доки не буде досягнуто адекватного фолікулярного розвитку (що оцінюється за сироватковим рівнем естрогенів та (або) за даними ультразвукового дослідження). Для цього дозу підбирають відповідно до реакції пацієнтки, але звичайно вона не повинна перевищувати 450 МО щоденно. Загалом належний фолікулярний розвиток досягається в середньому на 10-й день лікування (в межах від 5 до 20 днів).

Для індукування кінцевого дозрівання фолікулів через 24-48 годин після останньої ін'єкції препарату Фоліграф™ вводять разову ін'єкцію ЛХГ у дозі до 10 000 МО.

Для пригнічення різкого підйому рівня ендogenous ЛГ та контролю за тонічним рівнем ЛГ сьогодні звичайно застосовують пригнічувальну регуляцію агоністами гонадотропін-релізинг-гормону (Гн-РГ). За звичайним протоколом лікування введення Фоліграфу™ розпочинають приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом і продовжують їх сумісне введення до досягнення належного фолікулярного розвитку. Наприклад, після 2 тижнів лікування агоністом починають вводити по 150-225 МО Фоліграфу™ протягом перших 7 днів. Потім дозу змінюють відповідно до реакції яєчників.

Загальний досвід застосування IVF свідчить, що загалом частота успішного лікування залишається стабільною протягом перших чотирьох спроб і потім поступово знижується.

Фоліграф™ призначений для підшкірного введення. Самостійне введення препарату можуть проводити лише належним чином навчені пацієнти, які у разі необхідності мають можливість консультуватися з фахівцем. Першу ін'єкцію препарату Фоліграф™ необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника. Наступну ін'єкцію слід робити у той же час наступного дня, щоразу змінюючи ділянку для введення. Розчин препарату не можна вводити, якщо він непрозорий або містить частинки.

Безпосередньо перед застосуванням порошок слід розвести розчинником, що додається до упаковки. Щоб запобігти введенню великих об'ємів розчину, в 1 мл розчинника можна розводити максимально вміст 3 флаконів препарату.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Передозування.

Прояви передозування Фоліграфу™ невідомі, проте не можна виключати можливості розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, описаного в розділі «Особливості застосування».

Побічні реакції.

З боку імунної системи: незначні системні алергічні реакції (еритема, висипання, набряк обличчя, уртикарія, утруднене дихання). Також повідомлялося про серйозні випадки алергічних реакцій, включаючи анафілактичні реакції.

З боку нервової системи: головний біль.

З боку серцево-судинної системи: тромбоемболія, звичайно із супутнім тяжким СГСЯ.

З боку дихальної системи: загострення або погіршення стану астми.

З боку травного тракту: абдомінальний біль та шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми та здуття живота.

З боку репродуктивної системи: кісти яєчників СГСЯ від легкого до помірного ступеня тяжкості, тяжкий СГСЯ, перекручування яєчника, ускладнення СГСЯ.

Загальні розлади та реакції у місці введення: реакції у місці ін'єкції від легкого до важкого ступеня (біль, почервоніння, синці, набряк та/або подразнення у місці ін'єкції).

Термін придатності.

Термін придатності препарату – 2 роки.

Термін придатності розчинника – 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Відновлений розчин слід використовувати відразу ж після приготування.

Невикористаний розчин слід утилізувати.

Розчинник зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 ампулою з розчинником (0,5 мл стерильної води для ін'єкцій) у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № К-27, Ананд Нагар, Едішінал М.І.Д.С., Амбернат (Е), Дістрікт Тхане, Індія.