



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРИМАПУР®

Регистрационный номер: ЛП-0058216

Торговое наименование: Примапур®

Международное непатентованное наименование: фоллитропин альфа

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

1 предварительно заполненная шприц-ручка содержит: фоллитропина альфа – 22 мкг (300 МЕ) и вспомогательные вещества: сахароза – 34,230 мг, L-метионин – 0,250 мг, полисорбат 20 – 0,100 мг, натрия гидрофосфат дигидрат – 0,555 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат – 0,270 мг, бензиловый спирт – 5,000 мг, натрия гидроксида раствор 10 % – q.s., фосфорной кислоты раствор 17 % – q.s.; вода для инъекций – до 0,5 мл.

1 предварительно заполненная шприц-ручка содержит: фоллитропина альфа – 33 мкг (450 МЕ) и вспомогательные вещества: сахароза – 51,345 мг, L-метионин – 0,375 мг, полисорбат 20 – 0,150 мг, натрия гидрофосфат дигидрат – 0,833 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат – 0,405 мг, бензиловый спирт – 7,500 мг, натрия гидроксида раствор 10 % – q.s., фосфорной кислоты раствор 17 % – q.s.; вода для инъекций – до 0,75 мл.

1 предварительно заполненная шприц-ручка содержит: фоллитропина альфа – 66 мкг (900 МЕ) и вспомогательные вещества: сахароза – 102,690 мг, L-метионин – 0,750 мг, полисорбат 20 – 0,300 мг, натрия гидрофосфат дигидрат – 1,665 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат – 0,810 мг, бензиловый спирт – 15,000 мг, натрия гидроксида раствор 10 % – q.s., фосфорной кислоты раствор 17 % – q.s.; вода для инъекций – до 1,5 мл.

1 флакон содержит: фоллитропина альфа – 33 мкг (450 МЕ) и вспомогательные вещества: саха-роза – 51,345 мг, L-метионин – 0,375 мг, полисорбат 20 – 0,150 мг, натрия гидрофосфат дигидрат – 0,833 мг, натрия дигидрофосфат моногидрат – 0,405 мг, бензиловый спирт – 7,500 мг, натрия гидроксида раствор 10 % – q.s., фосфорной кислоты раствор 17 % – q.s.; вода для инъек-ций – до 0,75 мл.

Описание: прозрачная жидкость от бесцветной до светло-желтой окраски, допускается легкая опалесценция.

Фармакотерапевтическая группа: фолликулостимулирую- щее средство.

Код АТХ: G03GA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фоллитропин альфа представляет собой рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека (рФСГ). Препарат производят с помощью технологии рекомби- нантной ДНК с использованием культуры клеток яични- ков китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary – CHO). Фоллитропин альфа оказывает гонадотропное действие: стимулирует рост и созревание фолликула/фолликулов при проведении индукции овуляции (ИО), а также способствует развитию нескольких фолликулов при проведении контро- лируемой индукции суперовуляции (КИСО) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Было показано, что у женщин с подавленной секрецией эндогенных гонадотропинов, фоллитропин альфа эффек- тивно стимулирует развитие фолликулов и стероидогенез, несмотря на недоступный для измерения малый уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Применение фоллитропина альфа совместно с хориониче- ским гонадотропином человека (ХГЧ) в течение 4 месяцев у мужчин с дефицитом ФСГ индуцирует сперматогенез.

Фармакокинетика

При подкожном введении величина абсолютной биодоступ- ности составляет примерно 70 %. После повторных инъекций препарата Примапур® наблюдается трехкратная кумуляция фоллитропина альфа в крови по сравнению с однократной

инъекцией. Стационарная равновесная концентрация в крови достигается в течение 3-4 дней. После внутривенного введения фоллитропин альфа определяется во внеклеточных жидкостях, причем начальный период его полувыведения из организма составляет приблизительно 2 часа, тогда как окончательный период полувыведения составляет примерно 24 часа. Величина равновесного объема распределения со- ставляет 10 л, общий клиренс – 0,6 л/ч. 1/8 введенной дозы фоллитропина альфа выделяется с мочой.

Показания к применению

У женщин

– Ановуляция, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин в случае неэффективности терапии кломифеном.

– Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведе- нии программ вспомогательных репродуктивных техноло- гий (экстракорпоральное оплодотворение и т.д.).

– Стимуляция развития фолликулов у женщин с тяжелым дефицитом фолликулостимулирующего и лютеинизирую- щего гормонов в сочетании с препаратом лютеинизирую- щего гормона (в клинических исследованиях концентрация эндогенного плазменного ЛГ у таких пациенток была < 1,2 МЕ/мл).

У мужчин

– Стимуляция сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме у мужчин (в комбинации с ХГЧ).

Противопоказания

Гиперчувствительность к фоллитропину альфа и/или любо- му вспомогательному веществу в составе препарата.

Опухоли гипофиза или гипоталамуса.

У женщин:

– беременность;

– объемные новообразования или кисты яичников (не связанные с СПКЯ);

– кровотечения из половых путей неясной этиологии;

– рак яичника;

– рак матки;

– рак молочной железы.

Препарат Примапур® не должен применяться в случаях невозможности достижения цели терапии: у женщин – при аномалиях развития половых органов и фиброоме матки, не совместимых с беременностью, первичной овариальной недостаточности.

У мужчин: при первичном гипогонадизме (первичной тестикулярной недостаточности).

С осторожностью

У пациенток с порфирией, а также при наличии порфирии у родственников. У женщин с наличием тромбозэмболиче- ского заболевания в анамнезе или в настоящее время или у женщин с высоким риском развития тромбозэмболиче- ских осложнений (наличие тромбозов или тромбозэмболий у ближайших родственников).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Препарат Примапур® в период беременности и грудного вскармливания не применяется.

Способ применения и дозы

Препарат Примапур® пред-назначен для подкожного введения.

Применение препарата Примапур® следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения бесплодия.

Первую инъекцию препарата Примапур® следует прово- дить под контролем лечащего врача или квалифицирован- ного медицинского персонала. Самостоятельное введение препарата могут проводить хорошо мотивированные и обученные пациенты, которые в случае необходимости могут проконсультироваться с врачом. Рекомендуется ежедневно менять место инъекции.

У женщин

Доза препарата Примапур® должна определяться инди- видуально для каждой женщины в зависимости от ответа яичников: под контролем размеров фолликулов во время ультразвукового обследования яичников (УЗИ) и/или определения концентрации эстрадиола в плазме крови.

Ановуляция, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин в случае неэффективности терапии кломифеном.

Препарат Примапур® следует назначать курсом в виде ежедневных инъекций. Лечение начинают в первые 7 дней цикла. Индукцию овуляции начинают с ежедневной дозы

75-150 МЕ, увеличивая на 35-75 МЕ (при введении препа- рата с помощью одноразовой шприц-ручки) или на 37,5-75 МЕ (при применении препарата во флаконе), через 7-14 дней до получения адекватного, но не чрезмерного ответа. Максимальная доза ежедневной инъекции не должна превышать 225 МЕ.

После достижения оптимальных размеров фолликулов через 24-48 часов после последней инъекции препарата Примапур® однократно вводят индуктор овуляции, например, 250 мкг рекомбинантного ХГЧ или 5000-10000 МЕ ХГЧ. В день инъекции индуктора овуляции и на следующий день пациен- ке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы может быть проведена внутриматочная инсеминация.

При отсутствии положительной динамики после 4 недель лечение прекращают. В следующем цикле стимуляцию сле- дует начинать с более высокой, чем в предыдущем цикле, дозы препарата Примапур®.

В случае чрезмерного ответа яичников на стимуляцию лечение фоллитропином альфа следует прекратить, введе- ние индуктора овуляции отменить и принять меры к предо- хранению от возможной беременности для предотвращения риска многоплодной беременности. Стимуляцию повторяют в следующем цикле, начиная с более низкой по сравнению с предыдущим циклом дозы препарата Примапур®.

Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью ин- дукции роста множественных фолликулов при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и т.д.).

Препарат Примапур® назначают ежедневно по 150-225 МЕ, начиная со 2-3 дня цикла. Ежедневная доза может варьировать, но обычно не превышает 450 МЕ. Лечение продолжают до достижения фолликулами адекватных размеров по данным УЗИ (5-20 дней, в среднем к 10-му дню лечения). Через 24-48 часов после последней инъ- екции препарата Примапур® однократно вводят индуктор овуляции, например, 250 мкг рекомбинантного ХГЧ или 5000-10000 МЕ ХГЧ для индукции окончательного созре- вания фолликулов.

Для подавления эндогенного выброса ЛГ и поддержания его на низком уровне применяют агонист или антагонист го- надотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). В обычном протоколе введение препарата Примапур® начинают приблизительно через 2 недели после начала введения агониста ГнРГ, затем продолжают введение обоих препаратов до получения фолликулов адекватного размера. Например, после 2-х недель введения агониста ГнРГ начинают введение 150-225 МЕ препарата Примапур® в течение 7 дней. В дальнейшем дозу корректируют в зависимости от ответа яичников.

Имеющийся опыт ВРТ свидетельствует о том, что в основ- ном вероятность успешного лечения сохраняется в процес- се первых 4-х попыток и затем постепенно снижается. Стимуляция развития фолликулов у женщин с тяжелым дефицитом фолликулостимулирующего и лютеинизирую- щего гормонов в сочетании с препаратом лютеинизирую- щего гормона (в клинических исследованиях концентрация эндогенного плазменного ЛГ у таких пациенток была < 1,2 МЕ/мл).

Доза и схема лечения подбирается врачом индивидуально.

Обычно препарат Примапур® вводят ежедневно подкожно в течение до 5 недель одновременно с ЛГ. Лечение препа- ратом Примапур® начинают с дозы 75-150 МЕ одновремен- но с лутропином альфа в дозе 75 МЕ. В случае необходи- мости доза препарата Примапур® может быть увеличена на 37,5-75 МЕ каждые 7-14 дней.

Так как у таких пациенток наблюдается аменорея и низкая концентрация эндогенных эстрогенов, применение препа- рата Примапур® можно начинать в любое время.

При отсутствии адекватного ответа на стимуляцию в тече- ние 5 недель терапию следует прекратить и возобновить уже в новом цикле в более высокой дозе.

После достижения оптимальных размеров фолликула/ фолликулов через 24-48 часов после последней инъекции препарата Примапур® и лутропина альфа однократно вводят 250 мкг р-чХГ или 5000-10000 МЕ ХГЧ. В день инъекции ХГЧ и на следующий день пациентке рекомен- дуют половой контакт. В качестве альтернативы может быть проведена внутриматочная инсеминация. Следует рассмотреть поддержку лютеиновой фазы, после овуляции возможна недостаточность желтого тела. В случае чрез- мерного ответа яичников на стимуляцию, лечение фолли- тропином альфа следует прекратить и отменить введение ХГЧ. Стимуляцию повторяют в следующем цикле, начиная с более низкой по сравнению с предыдущим циклом дозы препарата Примапур®.

У мужчин

Стимуляция сперматогенеза при гипогонадотропном гипо- гонадизме у мужчин (в комбинации с ХГЧ).

У мужчин фоллитропин альфа обычно применяют в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 4-х месяцев в комбинации с ХГЧ. При отсутствии положительного эффекта в течение этого времени, лечение может быть продолжено до 18 месяцев.

Применение в особых клинических группах пациентов

У девочек-подростков до 18 лет

Препарат Примапур® не применяется у девочек-подрост- ков до 18 лет.

У пожилых

Применение препарата не показано после наступления менопаузы.

Безопасность и эффективность фоллитропина альфа у пожилых пациентов не установлена.

При нарушениях функции почек

Применение фоллитропина альфа у пациенток с почечной недостаточностью не изучалось.

При нарушениях функции печени

Применение фоллитропина альфа у пациенток с печено- чной недостаточностью не изучалось

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении Примапур® являются головная боль, кисты яичника и реакции в месте введения препарата (боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции). Возможные нежелательные реакции представле- ны с указанием частоты их возникновения согласно рекоменда- циям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥ 100 и <1/10), не часто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные сообщения).

Применение у женщин

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности от легкой и средней сте- пени (например, покраснение кожи, сыпь, отечность лица, крапивница, затруднение дыхания) до тяжелой степени (включая анафилактические реакции и шок).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: редко – тромбозэмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – у пациентов с бронхиальной астмой ухудшение течения или обострение заболевания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боли в животе, тяжесть, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто – кисты яичников; часто – синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) легкой или средней сте- пени тяжести (включая соответствующую симптоматику); нечасто- тяжелая форма СГЯ (включая соответствующую симптоматику); редко- осложнение тяжелой формы СГЯ (см. «Особые указания»), эктопическая беременность (у женщин, имеющих в анамнезе заболевания маточных труб), многоплодная беременность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто реакции легкой/средней степени выраженности в месте инъекции (боль, покраснение, кровоподтеки, отек).

Применение у мужчин

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности от легкой и средней сте- пени (например, покраснение кожи, сыпь, отечность лица, крапивница, затруднение дыхания) до тяжелой степени (включая анафилактические реакции и шок).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – у пациентов с бронхиальной астмой ухудшение течения или обострение заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакция легкой / средней степени выраженности в месте инъекции (боль, покраснение, кровоподтеки, отек и раздражение в месте введения).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – появления угрей (акне).

Нарушения со стороны половых органов и грудной железы: часто – гинекомастия, варикоцеле.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела.

При появлении серьезных нежелательных реакций или нежелательных реакций, не указанных выше, необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

Передозировка

О случаях передозировки фоллитропина альфа не сооб- щалось. Тем не менее, возможно развитие СГЯ (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При совместном применении фоллитропина альфа с другими стимулирующими препаратами (ХГЧ, кломифен) ответная реакция яичников усиливается; на фоне денсо- билизации гипофиза агонистом или антагонистом гонадо- тропин-рилизинг гормона – снижается (требуется увели- чение дозы фоллитропина альфа). О клинически значимом взаимодействии на фоне терагии фоллитропином альфа с другими лекарственными средствами не сообщалось.

Особые указания

Введение фоллитропина альфа может вызывать различ- ные нежелательные реакции от легкой степени тяжести до тяжелой степени, в связи с чем, применение препарата Примапур® должно осуществляться только под наблюде- нием врача, имеющего опыт лечения бесплодия. Перед началом терапии препаратом следует оценить наличие существующих или предполагаемых противопоказаний к беременности и провести обследование бесплодной пары для исключения гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, гипоталамо-гипофи- зарных 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 с порфирией, а также при наличии пор- фирии у родственников, во время терапии препаратом Примапур® требуется проводить тщательный мониторинг. При ухудшении состояния или появлении первых призна- ков этого заболевания может потребоваться прекраще- ние терапии.

При лечении препаратом Примапур® требуется оценка со- стояния яичников при помощи ультразвукового исследова- ния (УЗИ) как отдельно, так и в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови.

Реакция на введение фолликуло-стимулирующего гормона может отличаться у различных пациентов, поэтому следу- ет использовать минимальные эффективные дозы как у женщин, так и у мужчин.

Препарат Примапур® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 дозе, то есть не является значимым источником натрия.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

СГЯ необходимо дифференцировать от неосложненно- го 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, увеличе- ние сосудистой проницаемости, приводящей к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардияль- ной полостях.

Для тяжелой формы СГЯ наиболее характерны следующие симптомы: боль и чувство распириания в животе, выра- женное увеличение размера яичников, повышение массы тела, одышка, олигурия, симптомы со стороны желудоч- но-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея); могут иметь место гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение элект- тролитного баланса, асцит, гемоперитоний, плевральный выпот, гидроторакс, острый респираторный дистресс-син- дром. В редких случаях тяжелой СГЯ может осложниться перекрутом яичника и случаями тромбозэмболии, такими как тромбозэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда. С целью минимизации риска СГЯ и многоплодной беременности рекомендуется регулярно использовать УЗИ и оценивать концентрацию эстрадиола в плазме крови для ранней идентификации факторов риска.

Независимыми факторами риска развития СГЯ являются поликистоз яичников или высокая концентрация эстради- ола в плазме крови. При ановуляции риск развития СГЯ увеличивается при концентрации эстрадиола > 900 пг/мл (3000 пмоль/л) и наличии более 3 фолликулов диаметром 14 мм и более. При ВРТ риск развития СГЯ увеличивается при концентрации эстрадиола >3000 пг/мл (11000 пмоль/л) или наличии 20 и более фолликулов диаметром 12 мм и более.

Строгое соблюдение рекомендованной дозировки препа- рата Примапур®, а также тщательный мониторинг тера- пии, минимизирует риск развития СГЯ и многоплодной беременности.

Есть основания полагать, что ХГЧ играет ключевую роль в возникновении СГЯ. При наступлении беременности сте- пень тяжести СГЯ может усугубиться, а его длительность увеличиться. Когда концентрация эстрадиола >5500 пг/мл (20200 пмоль/л) или когда в наличии 40 или более фолли- кулов, следует воздержаться от применения ХГЧ.

Пациентке в течение 4 дней рекомендуется воздержаться от полового контакта или использовать барьерные методы контрацепции. СГЯ может быстро прогрессировать (от сут- ток до нескольких дней) до тяжелой 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 2-х недель.

Вероятность развития СГЯ у пациенток, проходящих контролируемое 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 неблаго- приятного исхода для матери и плода. Для минимизации риска многоплодной беременности, необходим тщатель- ный мониторинг ответа яичников на проводимую терапию. При ВРТ риск многоплодной беременности связан, глав- ным образом, с количеством перенесенных эмбрионов, их жизнеспособностью и возрастом пациентки.

Невынашивание беременности

Частота невынашивания беременности или самопроиз- вольных абортс (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. Вероятность эктопической беременности после применения ВРТ выше, чем в общей популяции.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о доброкачественных и злокачествен- ных новообразованиях яичника и других половых органов у женщин после многократного проведения курсов лечения бесплодия различными лекарственными препаратами. В настоящее время связи между терапией гонадотропина- ми и повышенным риском новообразований при бесплодии не установлено.

Врожденные аномалии развития

Частота врожденных аномалий после применения про- грамм ВРТ может быть несколько выше, чем при есте- ственной беременности и родах. Тем не менее, неизвест- но, связано ли это с особенностью родителей (например, возраст матери, качество спермы) и многоплодной бере- менностью или же непосредственно с процедурами ВРТ.

Тромбозэмболические осложнения

У пациенток с недавно перенесенными или текущими тром- бозэмболическими заболеваниями, а также при вероятной риске их возникновения, применение гонадотропинов может увеличить этот риск или осложнить течение данных заболеваний. Для пациенток данной группы польза от терапии должна быть соотнесена с возможным риском. Следует отметить, что беременность сама по себе несет повышенный риск тромбозэмболических нарушений.

Применение у мужчин

Повышенная концентрация фолликуло-стимулирующего гормона в сыворотке крови мужчин может свидетельство- вать о первичной тестикулярной недостаточности. В этом случае лечение рФСГ/чХГЧ неэффективно и препарат Примапур® не должен применяться.

Через 4-6 месяцев после начала курса терапии рекомен- дуется провести контроль спермограммы.

Пациенты должны быть осведомлены о вышеперечислен- ных рисках перед началом терапии.

Необходимо информировать врача обо всех типах аллер- гических реакций, которые имеются у пациента, а также о всех препаратах, используемых до начала лечения препа- ратом Примапур®

