

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
БРАВЕЛЬ
(BRAVELLE)

Склад:

1 флакон містить:

діюча речовина: урофолітропіну (високоочищений урофолікулостимулюючий гормон) 82,5 МО, що еквівалентно вивільненому урофолітропіну 75 МО;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію фосфат двоосновний гептагідрат; полісорбат 20; кислота фосфорна 85 % у вигляді 1 М розчину (корегент рН); натрію фосфат двоосновний гептагідрат у вигляді 1 М розчину (корегент рН) ;

1 ампула з 1 мл розчинника містить:

діюча речовина: натрію хлорид 9 мг;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева розведена (10 % м/м) (корегент рН), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Жіноче безпліддя, зумовлене ановуляцією (зокрема у результаті оваріального полікістозу яєчників) у жінок, які не піддаються лікуванню кломіфеном цитратом.
- При контрольованій гіперстимуляції яєчників для індукції численного утворення фолікулів при проведенні медикаментозних програм з лікування безпліддя (включаючи запліднення *in vitro*/ембріональне перенесення, внутрішньотрубне перенесення гамет (ВПГ) та інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ІЦС).

Протипоказання.

Бравель протипоказаний жінкам:

- з гіпофізарними або гіпоталамічними пухлинами,
- карциномою яєчника, матки або молочних залоз,
- при гінекологічних кровотечах невстановленої етіології,
- з гіперчутливістю до будь-якого компонента 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, несумісних з вагітністю;
- фіброзних новоутвореннях матки, несумісних з вагітністю.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Бравелем слід проводити під наглядом лікаря.

Препарат вводять підшкірно, розчинивши 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 можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з гонадотропним релізинг-фактором (його

агоністом або антагоністом з метою контролю гіперстимуляції яєчників). Досвід клінічного застосування Бравеля у поєднанні з антагоністами гонадотропного релізинг-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 у результаті дії людського хоріонічного гонадотропного гормону (ХГГ).

Застосування Бравеля слід розпочинати протягом перших 7 днів менструального циклу. Рекомендована початкова доза становить 75 МО на добу упродовж 7 днів. Грунтуючись на клінічних спостереженнях (включаючи ультразвукове дослідження яєчників окремо або у 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.

Максимальна добова доза не має перевищувати 225 МО.

У разі відсутності результату протягом 4 тижнів курс лікування слід припинити.

Після досягнення оптимального результату лікар або медсестра мають ввести разову дозу ХГГ у кількості від 5000 до 10000 МО наступного дня після останньої введеної дози Бравеля. У день введення ХГГ і наступного дня рекомендується здійснювати статеві контакти. Альтернативним способом є проведення штучного внутрішньоматкового запліднення. За станом пацієнток необхідно ретельно спостерігати щонайменше протягом 2 тижнів після введення ХГГ. У разі підвищеної реакції на Бравель лікування слід припинити, а пацієнткам слід 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 релізинг-фактора, лікування Бравелем слід розпочати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом. Рекомендована початкова доза Бравеля становить 150-225 МО на добу упродовж мінімум перших 5 днів лікування. Грунтуючись на клінічних спостереженнях (включаючи ультразвукове дослідження окремо або у комбінації з визначенням рівня естрадіолу), подальше дозування слід індивідуалізувати, але не перевищувати 150 МО на кожне регулювання дози. Максимальна добова доза не має перевищувати 450 МО і, в більшості випадків, тривалість лікування упродовж більше 12 днів не рекомендується.

У схемах, що не передбачають зниження регуляції (down regulation), лікування Бравелем слід розпочинати на 2-й-3-й 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 вводять разову дозу до 10000 МО ХГГ для індукції остаточного дозрівання фолікула і підготовки до виходу овоцита. Пацієнтки мають перебувати під ретельним наглядом щонайменше протягом 2-х тижнів після введення ХГГ.

Побічні реакції.

Таблиця 1.

Класифікація за системами органів	Дуже часто (> 1/10)	Часто (> 1/100, <1/10)
<i>Інфекції та інвазії</i>		Інфекції сечовидільних шляхів, назофарингіт
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Головний біль	
<i>Судинні порушення</i>		Припливи
<i>Порушення з боку травного тракту</i>	Біль у животі	Нудота, блювання, метеоризм, дискомфорт у животі, діарея, запор
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин</i>		Висипання
<i>Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин</i>		М'язові спазми

<i>Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>		Вагінальна кровотеча, синдром гіперстимуляції яєчників, біль у ділянці таза, підвищена чутливість молочних залоз вагінальні виділення
<i>Загальні порушення та порушення у місці введення</i>		Біль, біль та реакції у місці ін'єкції (почервоніння, синець, припухлість та/або свербіж)

Як ускладнення при СГЯ можуть відбуватися венозні тромбоемболічні розлади і перекручування яєчника. Повідомлялося про алергічні місцеві та загальні реакції з боку шкіри та гіперчутливість уповільненого типу при застосуванні препаратів гонадотропінів.

Передозування.

Можливий розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. Лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Бравель протипоказаний жінкам у період вагітності або годування груддю.

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

Діти. Не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Бравель – сильний гонадотропний препарат, здатний викликати побічні ефекти різного ступеня тяжкості, його можна застосовувати винятково під наглядом досвідченого лікаря, який добре володіє методами лікування безпліддя.

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

Першу ін'єкцію Бравеля слід зробити під ретельним контролем лікаря.

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

У пацієнток, яким проводиться стимуляція зростання фолікулів як у рамках лікування безпліддя у 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 Бравеля 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 у значному збільшенні розмірів яєчників, підвищенні рівня статевих стероїдних гормонів, а також підвищеній проникності кровоносних судин, що може призводити до скупчення рідини у черевній, плевральній і, у виняткових випадках, у перикардіальній порожнині.

У тяжких випадках СГЯ можуть спостерігатися наступні симптоми: біль у животі, метеоризм, значне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, диспное, олігурія та гастроінтестинальні симптоми, такі як нудота, блювання та діарея. Клінічна оцінка може виявити гіповолемію, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперітонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гострий легеневий дистрес-синдром та епізоди тромбоемболії, згущення крові.

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 кількох днів) і є серйозним побічним ефектом, тому пацієнтки мають перебувати під ретельним контролем лікаря щонайменше протягом 2-х тижнів після введення ХГГ.

Дотримання рекомендованого режиму дозування Бравеля 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 тяжких випадках СГЯ введення гонадотропіну слід припинити, а пацієнтку необхідно госпіталізувати 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 плода у перинатальний період.

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

У пацієнок після проведення процедури ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином з кількістю перенесених ембріонів, їх якістю та віком пацієнтки.

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

Невиношена вагітність

Кількість випадків невиношених вагітностей, у результаті переривання вагітності або спонтанних абортів, вища у жінок, які 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, які неодноразово отримували медикаментозне лікування з приводу безпліддя, повідомлялося про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи. На даний час ще не з'ясований зв'язок між лікуванням із застосуванням гонадотропіну і початковою схильністю до новоутворень у жінок, які страждають на безпліддя.

Вроджені вади розвитку

Поширеність вроджених вад розвитку плода 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) та багатоплідної вагітності.

Тромбоемболічні порушення

У жінок з підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних станів, зважаючи на спадкову схильність, істотне ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) 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.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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

Немає даних щодо впливу препарату на здатність до керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Однак, вплив Бравеля на здатність керувати транспортом і механізмами маловірогідний.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень лікарських взаємодій Бравеля не проводилися.

Незважаючи 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Урофолітропін є високоочищеним препаратом сечового фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), виділеного з сечі жінок у період постменопаузи. ФСГ стимулює зростання і розвиток фолікулів, а також продукування 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 і при застосуванні рекомбінантного ФСГ без відмінностей у сумарній дозі і тривалості лікування.

Застосування урофолітропіну зазвичай розпочинають після застосування хоріонічного гонадотропного гормону (ХГГ) для індукції кінцевого етапу дозрівання фолікула та овуляції.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація ФСГ, що містить урофолітропін, досягається протягом 21 години. Стабільна концентрація спостерігається на 4-5-й 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 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

1 флакон містить ліофілізований порошок білого або злегка жовтуватого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозору безбарвну рідину.

Несумісність.

Бравель не слід вводити в одній ін'єкції з іншими препаратами, крім високоочищеного менотропіну Менопур, виробництва Феррінг. Дослідження показали, що одночасне застосування Бравеля та Менопуру суттєво не змінює біоактивність, що очікується.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище +25 °С. Не заморожувати.

Забороняється застосовувати препарат після дати, зазначеної на упаковці.

Упаковка.

5 флаконів з порошком у комплекті з 5 ампулами з розчинником (по 1 мл) у чарунковій упаковці; по 1 чарунковій упаковці у картонній коробці;

10 флаконів з порошком у комплекті з 10 ампулами з розчинником (по 1 мл) у 2 чарункових упаковках; по 2 чарункові упаковки у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/FerringGmbH, Germany

Феррінг Інтернешнл Сентер СА/FerringInternationaCenter SA, Switzerland

Місцезнаходження.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина/Wittland11, Postfach21 45, D-24109 Kiel, Germany

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія/Chemin dela Vergognausaž50, 1162, St-Prex, Switzerland