

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БРАВЕЛЛЬ

наименование лекарственного препарата



Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Бравелль

МНН: урофоллитропин (urofollitropin)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

активное вещество – урофоллитропин 75 МЕ;

вспомогательные вещества – лактозы моногидрат 21 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат 0,268 мг, полисорбат-20 0,005 мг, кислота фосфорная 0,0001-0,0006 мл.

1 ампула с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида) содержит: натрия хлорид 9,0 мг, хлористоводородная кислота 10% 0,007-0,02 мг, вода для инъекций 995,4 мг.

Описание

лиофилизат: лиофилизированная масса от почти белого до светло-желтого цвета;

растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: фолликулостимулирующее средство

Код АТХ: G03GA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

В состав препарата входит высокоочищенный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), получаемый из мочи женщин в постменопаузе, с незначительной примесью лютеинизирующего гормона (ЛГ). Стимулирует рост и созревание фолликулов, вызывает увеличение концентрации эстрогенов и пролиферацию эндометрия. Практически не

обладает лютеинизирующим действием. ФСГ взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности малых гранулезных клеток яичников.

Лечение препаратом БРАВЕЛЛЬ обычно сочетается с введением хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для индукции окончательного созревания фолликулов и наступления овуляции.

Фармакокинетика

Концентрация ФСГ зависит от пути введения препарата:

	Однократное введение		Множественное введение в течение 7 дней	
	<i>подкожно</i>	<i>внутри- мышечно</i>	<i>подкожно</i>	<i>внутри- мышечно</i>
C_{\max} (мМЕ/мл)	6,0 ± 1,7	8,8 ± 4,5	14,8 ± 2,9	11,5 ± 2,9
T_{\max} (час)	20,5 ± 7,7	17,4 ± 12,2	9,6 ± 2,1	11,3 ± 8,4
AUC_{abs} (мМЕ-час/мл)	379 ± 111	331 ± 179	234,7 ± 77	192,1 ± 52,3
$t_{1/2}$ (час)	31,8	37	20,6	15,2
K_a (час ⁻¹)	0,0500±0,0231	0,1408±0,1227	0,0905±0,0383	0,0358±0,0108

При внутримышечном введении препарата БРАВЕЛЛЬ максимальная концентрация ФСГ в плазме крови (C_{\max}) и площадь под кривой AUC (концентрация в плазме / время) составили 84,5 % и 82,4 % соответственно от концентраций при подкожном введении препарата. Биодоступность ФСГ при многократном введении составляет 81,8% при подкожном введении и 77,7% при внутримышечном введении.

-*всасывание*: после однократного подкожного или внутримышечного введения препарата БРАВЕЛЛЬ C_{\max} ФСГ наблюдается соответственно через 20,5 и 17,4 часов (T_{\max}). После повторного введения препарата C_{\max} ФСГ достигается примерно через 10 часов (T_{\max}) после инъекции вне зависимости от способа введения.

- *распределение*: не изучалось.

- *метаболизм*: не изучался.

- *выведение*: после однократного подкожного или внутримышечного введения препарата БРАВЕЛЛЬ период полувыведения ($t_{1/2}$) ФСГ в среднем составил 31,8 и 37 часов соответственно.

Показания для применения

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников при неэффективности терапии кломифеном);
- контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Противопоказания

- гиперчувствительность к урофоллитропину или к любому другому компоненту препарата;
- бесплодие, не связанное с нарушением функции яичников;
- первичная недостаточность яичников;
- персистирующее увеличение яичников, киста яичников (не обусловленные синдромом поликистозных яичников);
- аномалии развития половых органов, миома матки (несовместимые с беременностью);
- заболевания щитовидной железы или надпочечников в стадии декомпенсации;
- органические поражения ЦНС (например, опухоли гипофиза и гипоталамуса);
- кровотечения из влагалища неясной этиологии;
- рак яичников, матки и/или молочной железы;
- высокая концентрация ФСГ при первичной яичниковой недостаточности;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст.

С осторожностью

Осторожность требуется при применении препарата у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), у женщин с повышенным риском тромбообразования в кровеносных сосудах (например, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии) в личном или семейном анамнезе, с наследственной предрасположенностью к тромбозам (резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам) и ожирением с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

БРАВЕЛЛЬ противопоказан беременным и кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

БРАВЕЛЛЬ может вводиться внутримышечно или подкожно. Подкожный способ введения предпочтительнее, так как он обеспечивает наибольшее всасывание лекарственного вещества. Лечение препаратом следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия. *Рекомендации по приготовлению раствора:* раствор для инъекции должен быть приготовлен непосредственно перед введением с использованием прилагаемого

растворителя. Следует избегать резкого встряхивания. Раствор не пригоден для использования, если в нем содержатся нерастворенные частицы или он непрозрачен.

Доза препарата, описанная ниже, является одинаковой как для подкожного, так и для внутримышечного способа введения.

Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции яичников. Для этого необходим мониторинг реакции яичников на проводимую терапию – проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и определение концентрации эстрадиола в плазме крови в динамике. БРАВЕЛЛЛЬ может назначаться отдельно или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

- *Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников):*

Целью лечения препаратом БРАВЕЛЛЛЬ у таких пациенток является развитие одного зрелого фолликула, из которого после введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) выйдет ооцит.

Терапию препаратом БРАВЕЛЛЛЬ следует начинать примерно через 2 недели после начала лечения агонистами ГнРГ. Рекомендуемая начальная суточная доза препарата БРАВЕЛЛЛЬ составляет 150 МЕ в течение первых 5 дней лечения. Основываясь на клиническом мониторинге (ультразвуковое исследование яичников отдельно, а предпочтительнее, в сочетании с оценкой концентрации эстрадиола) последующее повышение дозы препарата должно соответствовать индивидуальной реакции пациентки. Повышение дозы препарата производится не чаще одного раза в 2 дня и однократно не должно превышать 75-150 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 450 МЕ. Не рекомендуется вводить препарат более 12 дней.

Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, введение препарата БРАВЕЛЛЛЬ следует начинать в первые 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза препарата 75-150 МЕ/сут, продолжительность терапии не менее 7 дней. Основываясь на клиническом мониторинге (ультразвуковое исследование яичников отдельно, а предпочтительнее, в сочетании с оценкой концентрации эстрадиола) последующие дозы препарата должны соответствовать индивидуальной реакции пациентки. Изменение дозы препарата производится не чаще одного раза в 5 дней и не должно превышать более 75 МЕ за одно изменение дозы. Максимальная суточная доза не должна превышать 225 МЕ. Если у пациентки не наблюдается адекватного ответа на проводимую терапию в течение 4 недель, следует прекратить цикл и начать новый цикл с изначально более высоких доз, чем в прекращенной схеме лечения. Партнерам рекомендуется применять барьерные методы контрацепции до наступления следующей менструации.

Когда достигнут оптимальный ответ на проводимую терапию, через 24-48 часов после последней инъекции препарата БРАВЕЛЛЬ следует сделать однократную инъекцию 5000 - 10000 МЕ ХГЧ. Пациентке рекомендуются половые контакты или проведение процедуры внутриматочного оплодотворения в день введения ХГЧ и на следующий день после введения.

Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентками в течение двух недель после введения ХГЧ. При чрезмерной реакции на лечение препаратом БРАВЕЛЛЬ (концентрация эстрадиола выше 2000 пг/мл, увеличение яичников, боль в низу живота) следует прекратить терапию и отказаться от введения ХГЧ.

При недостаточном развитии фолликула или развитии овуляции без наступления беременности можно повторить цикл терапии препаратом БРАВЕЛЛЬ.

- *Контролируемая гиперстимуляция яичников при проведении вспомогательных репродуктивных технологий:*

БРАВЕЛЛЬ следует назначать примерно через 2 недели после начала лечения агонистами ГнРГ. Рекомендуемая начальная суточная доза препарата БРАВЕЛЛЬ составляет 150-225 МЕ в течение первых 5 дней лечения. Основываясь на клиническом мониторинге (ультразвуковое исследование яичников отдельно, а предпочтительнее, в сочетании с оценкой концентрации эстрадиола), последующие дозы препарата должны соответствовать индивидуальной реакции пациентки. Повышение дозы препарата производится не чаще одного раза в 2 дня и однократно не должно превышать 75-150 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 450 МЕ и в большинстве случаев не следует вводить препарат более 12 дней. Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, БРАВЕЛЛЬ следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла. Рекомендован способ введения и такие же дозы препарата, которые были описаны выше.

Когда достигнут оптимальный ответ на проводимую терапию, через 24-48 часов после последней инъекции препарата БРАВЕЛЛЬ следует сделать однократную инъекцию 5000 - 10000 МЕ ХГЧ для индукции окончательного созревания фолликула и подготовки выхода полноценной яйцеклетки. Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентками в течение двух недель после введения ХГЧ. При чрезмерной реакции на лечение препаратом БРАВЕЛЛЬ терапию следует прекратить, отказаться от введения ХГЧ и использовать барьерные методы контрацепции до наступления следующей менструации.

Побочное действие

	<i>Очень часто > 1/10</i>	<i>Часто от > 1/100 до < 1/10</i>	<i>Редко (>1/10000 и < 1/1000)</i>	<i>Очень редко (≤1/10000)</i>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		инфекции мочевыводящих путей		
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>		кровотечения из влагалища, чувство дискомфорта во влагалище, боли внизу живота, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), боль и уплотнение в молочных железах,		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль		изменение настроения, депрессия, головокружение, общая слабость	
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	боли в животе	тошнота, рвота, диарея, спазмы в животе, метеоризм, запоры		
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>		увеличение экскреции эстрогенов с мочой, увеличение массы тела	гипертиреоз	
<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		снижение артериального давления	тромбоз глубоких вен, одышка	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		боли в мышцах, кожная сыпь, “приливы”, боль, отек и раздражение в месте инъекции	повышение температуры тела, общая слабость, крапивница, реакции гиперчувствительности, сухость кожи, алоpecia	при длительном применении препарата возможно образование антител

Наиболее серьезным побочным действием является синдром гиперстимуляции яичников и связанные с ним осложнения: тромбоэмболические (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз

глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии), перекрут кист яичников. Также к побочным действиям можно отнести развитие внематочной беременности, многоплодной беременности и самопроизвольный аборт (подробнее см. раздел “**Особые указания**”).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Случаи передозировки неизвестны, однако в таких ситуациях следует ожидать развитие СГЯ и тромбозомболических осложнений. Симптомы СГЯ - увеличение яичников, боли внизу живота, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, олигурия, асцит, гидроторакс, гемоперитонеум, гемоконцентрация, одышка. Симптомы СГЯ легкой или умеренной степени тяжести обычно не требуют дополнительного лечения и проходят самостоятельно в течение 2-3 недель. При СГЯ тяжелой степени необходима госпитализация в отделения интенсивной терапии специализированных гинекологических стационаров для проведения комплексного лечения. Подробнее о СГЯ см. раздел “**Особые указания**”.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами!

Предполагается, что совместное применение препарата БРАВЕЛЛЬ и кломифена может привести к усиленному росту фолликулов, хотя клинических данных о сочетанном применении этих препаратов нет. При назначении агониста ГнРГ для снижения собственной активности гипофиза следует назначать БРАВЕЛЛЬ в более высоких дозах, чтобы достичь желаемой реакции фолликулов.

Особые указания

Перед началом лечения необходимо провести соответствующее обследование пациентки и ее партнера для выявления причины бесплодия; при необходимости провести лечение гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии. Гинекологический осмотр при увеличении яичников проводят очень осторожно во избежание разрыва кист яичников.

После стимуляции созревания фолликулов и овуляции повышается возможность возникновения многоплодной беременности при естественном зачатии. В случае

проведения ВРТ вероятность возникновения многоплодной беременности зависит от количества пересаженных эмбрионов.

Следует иметь в виду риск эктопической беременности, особенно при заболеваниях маточных труб в анамнезе. Частота ранних и самопроизвольных абортов при беременности, наступившей после лечения урофоллитропином, выше, чем у здоровых пациенток, но сравнима с таковой при бесплодии другой этиологии.

Лечение препаратами гонадотропинов может приводить к гиперстимуляции яичников, которая становится клинически выраженной после введения препаратов ХГЧ и проявляется в формировании кист яичников большого размера. Это сочетается с накоплением жидкости в брюшной полости (асцит), плевральной полости (гидроторакс), сопровождается снижением объема выделяемой мочи (олигурия), снижением артериального давления, тромбоэмболическими осложнениями. Наиболее часто СГЯ возникает на 7-10-й день после овуляции, стимулированной введением ХГЧ, реже - при проведении ВРТ.

СГЯ 1 степени лечения не требует, сопровождается незначительным увеличением размеров яичников (до 5-7 см), повышением концентрации половых гормонов и болью в животе. Пациентку следует проинформировать о ее состоянии и тщательно наблюдать.

СГЯ 2 степени требует госпитализации и симптоматического лечения, включающего внутривенные инфузии растворов для поддержания объема циркулирующей крови (в случае повышения концентрации гемоглобина). Кисты яичников размерами до 8-10 см сопровождаются абдоминальными симптомами, тошнотой и рвотой.

Для *СГЯ 3 степени* характерны кисты яичников размером 10 см и более, асцит, гидроторакс, увеличение и боли в животе, одышка, нарушение электролитного баланса, увеличение концентрации гемоглобина в крови и повышение ее вязкости, сопровождающееся усилением адгезии тромбоцитов с опасностью тромбоэмболии. Госпитализация обязательна.

При первых признаках СГЯ (боль в животе, пальпируемые врачом или диагностированные при УЗИ органов малого таза объемные образования) лечение следует немедленно прекратить!

При развитии беременности степень тяжести СГЯ может усугубиться, а длительность - увеличиться, что может угрожать жизни пациентки.

В случаях гиперстимуляции не следует вводить препарат ХГЧ с целью овуляции. При проведении ВРТ риск возникновения СГЯ может быть снижен, если аспирируется содержимое всех фолликулов до наступления овуляции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Применение препарата не оказывает отрицательного воздействия на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, 75 МЕ.

Флакон с лиофилизатом: по 75 МЕ лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла типа I, укупоренном бромбутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластиковым колпачком типа «флип-офф».

Ампула с растворителем: по 1 мл растворителя в ампуле из бесцветного стекла типа I и возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в ячейковой упаковке.

По 1 или 2 ячейковых упаковок в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Готовый раствор хранить не более 2 часов при температуре не выше 25°C.

Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

Срок годности

Лиофилизат: 2 года.

Растворитель: 3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу:
115054, г. Москва, Космодамианская наб, 52 стр. 4
Тел: (495) 287 – 0343; факс: (495) 287 – 0342

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз»



И.В. Редзюк