

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Альтерпур

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Альтерпур

МНН: урофоллитропин (urofollitropinum)

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

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: урофоллитропин 75 МЕ или 150 МЕ; *вспомогательное вещество:* лактозы моногидрат 10,00 мг.

1 ампула с растворителем содержит: натрия хлорид 9 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Лиофилизат – белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

Восстановленный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Растворитель – прозрачная бесцветная жидкость.

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). Содержание ЛГ в конечном продукте сведено к минимуму за счет процедуры очистки хроматографическим методом. Стимулирует рост и созревание фолликулов, вызывая увеличение концентрации эстрогенов и пролиферацию эндометрия. ФСГ связывается с рецепторами на поверхности

гранулезных клеток небольших фолликулов в яичниках.

Фармакокинетика

После однократного подкожного введения в дозе 300 МЕ время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (T_{max}) составляет $21,33 \pm 9,18$ часов, максимальная концентрация (C_{max}) составляет $5,74 \pm 0,95$ МЕ/л. Площадь под кривой ($AUC_{0-\infty}$) составляет $541,22 \pm 113,83$ МЕ/л х ч.

Период полувыведения препарата составляет примерно 50 часов.

Биодоступность после внутримышечного введения составляет примерно 70%

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к урофоллитропину и другим компонентам препарата.
- Опухоли гипофиза или гипоталамуса.
- Декомпенсированные заболевания: гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, гиперпролактинемия.
- Возраст до 18 лет.
- Персистирующее увеличение яичников, кисты яичников (не обусловленные СПКЯ).
- Аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью.
- Фибромиома матки, несовместимая с беременностью.
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки или рак молочной железы).
- Первичная яичниковая недостаточность.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, тяжелая степень ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) или тромбофилия, так как в этом случае существует повышенный риск развития венозного или артериального тромбоза и тромбоэмболии в процессе или после

применения гонадотропинов. В этом случае польза от лечения гонадотропинами должна превосходить риск от их применения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Препарат может вводиться внутримышечно или подкожно. Подкожный способ введения предпочтительнее, так как он обеспечивает наибольшее всасывание лекарственного вещества. Раствор для инъекций готовят непосредственно перед введением.

Лечение препаратом следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия. 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 ответа яичников на проводимую терапию в виде ультразвукового исследования в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови.

- Ановуляция (включая СПКЯ при неэффективности терапии кломифеном)

Рекомендованная начальная доза 75-150 МЕ/сут. Препарат Альтерпур может вводиться ежедневно. Применение препарата следует начинать в течение первых 7 дней менструального цикла. При отсутствии достаточной реакции яичников доза постепенно увеличивается. Рекомендуемый интервал для повышения дозы должен составлять не менее 7 дней (предпочтительнее – 14 дней) для достижения адекватного, а не чрезмерного ответа яичников. Рекомендуемая повышающая доза 37,5 МЕ, но не более 75 МЕ. Максимальная суточная доза обычно не превышает 225 МЕ. Адекватное развитие яичников обычно наблюдается через 7-14 дней терапии. Если терапевтический эффект не достигнут в течение 4 недель лечения, инъекции препарата Альтерпур прекращают, а затем начинают новый цикл с более высокой дозы препарата.

При достижении адекватного ответа яичников через 24-48 часов после последней инъекции препарата Альтерпур однократно вводят 5000-10000 МЕ хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ) для индукции овуляции. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения ХГЧ и на следующий день после введения. В качестве альтернативного метода возможно проведение внутриматочной инсеминации.

При чрезмерной реакции яичников (большое количество фолликулов более 14 мм в диаметре или увеличение концентрации эстрадиола более чем в 2 раза в день в течение 2-3 суток подряд) введение препарата Альтерпур необходимо прекратить и отказаться от введения ХГЧ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

Лечение следует возобновить в следующем цикле в более низкой дозе, чем в предыдущем цикле.

- Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении ВРТ.

Широко используемый протокол для гиперстимуляции предполагает введение 150-225 МЕ препарата Альтерпур ежедневно начиная с 2 или 3 дня менструального цикла и продолжающееся до тех пор, пока не будут достигнуты достаточные размеры фолликулов. Коррекция суточной дозы осуществляется в соответствии с ответом пациента на терапию. Суточная доза не должна превышать 450 МЕ ФСГ ежедневно.

Через 24-48 часов после последней инъекции препарата Альтерпур назначается одна инъекция ХГЧ в дозе 5000 МЕ-10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликулов.

Для предотвращения выброса эндогенного ЛГ в настоящее время широко используются агонисты гонадотропин релизинг гормона (аГнРГ). В этом случае применение препарата Альтерпур следует начинать приблизительно через две недели после начала лечения агонистами ГнРГ. В дальнейшем оба препарата продолжают применяться совместно до достижения адекватного уровня развития фолликулов. Доза препарата Альтерпур корректируется в соответствии с реакцией с яичников пациентки.

Следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентками в течение двух недель после введения ХГЧ. При чрезмерной реакции на лечение препаратом терапию следует прекратить, отказаться от введения ХГЧ и использовать барьерные методы контрацепции до наступления следующей менструации.

Побочное действие

Неблагоприятные побочные реакции классифицировали следующим образом:

очень частые — ($\geq 1/10$); частые - (от $> 1/100$ до $\leq 1/10$); нечастые - (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редкие - (от $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); очень редкие — ($\leq 1/10000$).

Система органов	Частота	Побочная реакция
Эндокринная системы	нечасто	гипертиреоз
Психическая сфера	нечасто	лабильность настроения, депрессия
Нервная система	часто нечасто	головная боль летаргия, головокружение
Дыхательная система	нечасто	одышка, носовое кровотечение
Желудочно-кишечный тракт	часто нечасто	запор, вздутие живота тошнота, боль в животе, диспепсия
Кожа и подкожные ткани	нечасто	эритема, зуд
Почки и мочевыводящие пути	нечасто	цистит
Половые органы и молочная железа	часто нечасто	синдром гиперстимуляции яичников увеличение молочных желез, болезненность молочных желез, приливы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто нечасто редко	боль усталость гиперемия и гематома в месте инъекции
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	увеличение длительности кровотечений

В редких случаях возникает артериальная тромбоэмболия, связанная с лечением человеческим урофоллитропином/ХГЧ.

Частота прерывания беременностей при применении гонадотропинов сравнима с таковой у женщин с другими нарушениями фертильности. Зафиксирован небольшой риск внематочной беременности и многоплодной беременности.

Передозировка

В случае передозировки возможно развитие СГЯ и тромбоэмболических 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Альтерпур может назначаться отдельно или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ)

Препарат Альтерпур не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Предполагается, что совместное применение препарата Альтерпур 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 препарат в более высоких дозах, чтобы достичь желаемой реакции фолликулов.

Особые указания

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения бесплодия.

Перед началом применения препарата Альтерпур рекомендуется проведение обследования для выявления гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипофиза или гипоталамуса; а также соответствующего специфического лечения.

СГЯ

СГЯ — синдром, отличный от неосложненного увеличения яичников, проявления которого зависят от степени тяжести. Он включает в себя значительное увеличение яичников, высокую концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, а также увеличение проницаемости сосудов, что может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардиальной полостях (при СГЯ тяжелой степени). При СГЯ

средней тяжести наблюдаются следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, одышка, олигурия и желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту и диарею. При СГЯ тяжелой степени развиваются гиповолемия, гемоконцентрация, электролитные нарушения, асцит, гемоперитонеум, гидроторакс, острый респираторный дистресс синдром и тромбоэмболические осложнения.

Чрезмерная реакция яичников на введение гонадотропинов редко приводит к развитию СГЯ, если не вводится ХГЧ с целью стимуляции овуляции. Поэтому в случае гиперстимуляции яичников не следует вводить ХГЧ, а пациентку следует предупредить воздержаться от половых актов или использовать барьерные методы контрацепции не менее 4 дней. СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 часов до нескольких дней), становясь серьезным медицинским осложнением, поэтому пациенты должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2-х недель после введения ХГЧ. Соблюдение рекомендованных доз препарата Альтерпур, режима введения и тщательный контроль терапии может свести к минимуму случаи гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. При проведении ВРТ аспирация содержимого всех фолликулов до наступления овуляции может снизить риск развития СГЯ.

СГЯ может быть более тяжелым и затяжным при развитии беременности. Чаще всего СГЯ развивается после прекращения лечения гонадотропинами и достигает максимума тяжести в течение 7-10 дней после окончания лечения. Обычно СГЯ проходит спонтанно после начала менструации.

При СГЯ средней тяжести и тяжелой степени пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

СГЯ встречается с высокой частотой у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Многоплодная беременность

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. При применении урофоллитропинов многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии. В случае проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) вероятность возникновения многоплодной беременности зависит от числа введенных эмбрионов, их качества и возраста пациентки. Пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске

многоплодной беременности до начала лечения.

Осложнения беременности

Частота самопроизвольных аборт при беременности, наступившей после лечения препаратом Альтерпур, выше, чем у здоровых женщин.

Эктопическая беременность

При заболеваниях маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, у женщин имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность эктопической беременности после ЭКО от 2% до 5% по сравнению с 1% до 1,5% в общей популяции.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о новообразованиях яичников и других органов репродуктивной системы, как доброкачественных, так и злокачественных, у женщин, которым проводилось лечение бесплодия с помощью нескольких методик ВРТ. Пока не установлено, увеличивает ли лечение гонадотропинами исходный риск этих опухолей у женщин с бесплодием.

Врожденные пороки

Распространенность врожденных пороков развития плода при использовании ВРТ несколько выше, чем при естественном зачатии. Считается, что это может быть связано с индивидуальными особенностями родителей (возрастом матери, характеристиками спермы) и многоплодной беременностью.

Тромбоэмболические осложнения

Женщины с известными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м²) или тромбофилия могут иметь повышенный риск венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений во время или после лечения гонадотропинами. В таких случаях польза их применения должна превышать риск. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Препарат Альтерпур не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения. По 75 МЕ или 150 МЕ во флаконы бесцветного прозрачного стекла типа I, укупоренные резиновой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

По 1 мл растворителя в ампулы бесцветного прозрачного стекла типа I.

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 ампуле с растворителем вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

Лиофилизат - 2 года.

Растворитель - 5 лет.

Срок годности комплекта устанавливается по компоненту с наименьшим сроком годности.

Не применять по истечении срока годности.

Восстановленный раствор следует использовать немедленно.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон и ампула в пачке) для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария / IBSA Institut Biochimique SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Pazzallo, Switzerland

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка (лиофилизат)

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария / IBSA Institut Biochimique SA, Via Serta 12, 6814 Lamone, Switzerland

или

Замбон С.п.А., Виа делла Кимика, 9, 36100 – Виченца, Италия/ Zambon S.P.A., Via della Chimica, 9, 36100 – Vicenza, Italy (только для дозировки 75 МЕ)

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка (растворитель)

ИБСА ФАРМАЧЕУТИЧИ ИТАЛИЯ С.Р.Л., Италия / IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 - LODI, Italy

или

Замбон С.п.А., Виа делла Кимика, 9, 36100 – Виченца, Италия/ Zambon S.P.A., Via della Chimica, 9, 36100 – Vicenza, Italy

Производитель (Выпускающий контроль качества)

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария/ IBSA Institut Biochimique SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Pazzallo, Switzerland

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Анджелини Фарма Рус»

Россия, 123001, Москва, Трехпрудный пер., д.9, стр. 2

Тел.: +7 (495) 933 3950;

Факс: +7 (495) 933 3951