

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПЕРГОВЕРІС
(PERGOVERIS)

Склад:

діючі речовини: 1 флакон містить 150 МО, що еквівалентно 11 мкг, фолітропіну альфа (рекомбінантного людського фолікулостимулюючого гормону р-лФСГ) та 75 МО, що еквівалентно 3 мкг, лютропіну альфа (рекомбінантного людського лютеїнізуючого гормону р-лЛГ);

допоміжні речовини: сахароза, полісорбат 20, метіонін, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію дигідрофосфат моногідрат, кислота фосфорна концентрована, натрію гідроксид;

розчинник: 1 мл води для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група. Гонадотропіни.

Код АТС G03GA05 / G03GA07.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Стимуляція розвитку фолікулів у жінок з тяжкою недостатністю лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів (рівень ендogenous ЛГ у крові < 1,2 МО/л).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин препарату;
пухлини гіпоталамуса та гіпофіза;
збільшення яєчників або кісти, які не пов'язані із синдромом полікістозних яєчників;
гінекологічні кровотечі невідомого походження;
карциноми яєчників, матки або молочних залоз.

Препарат Перговеріс також не слід застосовувати у тих випадках, коли неможливо одержати належну реакцію при:

первинній недостатності яєчників;
уроджених вадах статевих органів, несумісних з вагітністю;
фіброїдних пухлинах матки, несумісних з вагітністю.

Спосіб застосування та дози.

Лікування із застосуванням препарату Перговеріс необхідно розпочинати під наглядом лікаря, добре обізнаного з проблемами лікування неплідності.

Препарат Перговеріс призначений для підшкірного введення. Безпосередньо перед застосуванням порошок слід розчинити у розчиннику, що додається до упаковки з препаратом. Кожний флакон призначений для одноразового використання. Розведений розчин препарату повинен бути прозорий і не містити частинок.

Препарат Перговеріс застосовується у вигляді курсу щоденних ін'єкцій. У жінок з недостатністю секреції ЛГ та ФСГ (гіпогонадотропний гіпогонадізм) метою терапії із застосуванням препарату Перговеріс є розвиток єдиного дозрілого граафова фолікула, з якого після введення людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ) вивільняється ооцит. Оскільки такі пацієнтки страждають на аменорею і мають низький рівень секреції ендogenous естрогенів, лікування можна розпочинати в будь-який час.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Лікування проводять з урахуванням індивідуальної реакції пацієнтки, яка оцінюється за результатами ультразвукових досліджень розміру фолікула та визначення рівня естрадіолу. Рекомендований режим лікування розпочинається з щоденного введення вмісту одного флакона препарату Перговеріс. У разі введення меншої щоденної дози фолікулярна реакція може бути незадовільною через недостатню кількість лютропіну альфа.

Якщо вважається за необхідне збільшення дози ФСГ, то коригування дози проводять з 7-14-денними інтервалами, збільшуючи її на 37,5 – 75 МО і використовуючи для цього зареєстрований препарат фолітропіну альфа. Припустимо збільшення тривалості стимуляції в межах будь-якого одного лікувального циклу до 5 тижнів.

При досягненні оптимальної реакції через 24-48 годин після останньої ін'єкції препарату Перговеріс необхідно ввести разову ін'єкцію від 5000 до 10000 МО ЛХГ. Пацієнтці рекомендується у день введення ЛХГ та наступного дня мати статеві зносини. Альтернативно може бути проведене внутрішньоматкове запліднення (ВМЗ).

Слід розглянути можливість проведення підтримки лютеальної фази, оскільки недостатність сполук з лютеотропною активністю (ЛГ/ЛХГ) після овуляції може спричинити передчасну недостатність жовтого тіла.

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення ЛХГ. Лікування у наступному циклі необхідно розпочати з нижчої, ніж у попередньому циклі, дози ФСГ.

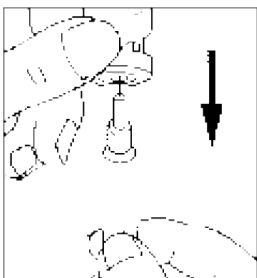
Самостійне введення препарату Перговеріс можуть проводити лише добре обізнані, належним чином навчені пацієнтки, які в разі необхідності мають можливість консультуватись із фахівцем. Першу ін'єкцію препарату Перговеріс необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника.

Якщо Ви вводите препарат Перговеріс самостійно, будь ласка, уважно прочитайте і виконайте нижченаведені інструкції:

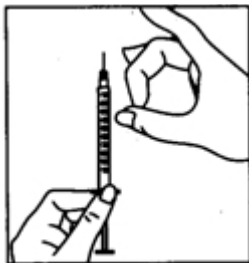
Вимийте руки. Важливо, щоб руки і все, що Ви будете використовувати, були якомога чистішими.

Підготуйте всі необхідні матеріали. На чисту поверхню покладіть один флакон з препаратом, один флакон з розчинником, два тампони, просочені спиртом, один шприц, одну голку для приготування розчину і одну тонку голку для підшкірних ін'єкцій, а також контейнер для використаного скла та голки.

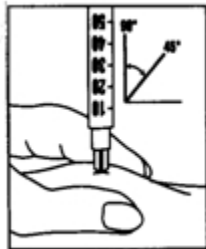
Зніміть захисний ковпачок з флакона з розчинником. Потім приєднайте до шприца голку для приготування розчину та наберіть деяку кількість повітря у шприц, відтягнувши поршень приблизно до позначки 1 мл. Після цього введіть голку у флакон, виштовхніть поршнем повітря, переверніть флакон догори дном та обережно наберіть весь розчинник у шприц. Обережно, не торкаючись голки, покладіть шприц на робочу поверхню.



Приготуйте розчин для ін'єкцій. Зніміть захисний ковпачок з флакона з порошком Перговеріс, візьміть шприц і повільно введіть розчинник до флакона з порошком. Коловими рухами обережно перемішайте вміст флакона, не виймаючи з нього голку шприца. Не струшуйте. Після розчинення порошку (яке звичайно відбувається відразу) перевірте прозорість одержаного розчину та відсутність у ньому будь-яких частинок. Переверніть флакон догори дном і повільно втягніть розчин назад до шприца.



Замініть голку на тонку голку для підшкірних ін'єкцій та видаліть із шприца бульбашки повітря. Якщо Ви бачите бульбашки повітря в шприці, злегка постукайте по шприцу, тримаючи його догори голкою, поки все повітря не збереться в його верхній частині. Натискуйте на поршень шприца доти, поки бульбашки повітря не будуть видалені.



Одразу ж після цього введіть ін'єкцію: Ваш лікар або медична сестра вже порадили Вам, куди робити ін'єкцію (наприклад, у живіт або передню частину стегна). Протріть площу, обрану для ін'єкції, тампоном, просоченим спиртом. Міцно стисніть шкіру та вставте голку під кутом 45 - 90°. Введіть ін'єкцію під шкіру, як Вас навчили. Не вводьте ін'єкцію безпосередньо до вени. Введіть **увесь** розчин, обережно натискуючи на поршень. Одразу ж вийміть голку та коловими рухами протріть шкіру тампоном, просоченим спиртом.

поршень. Одразу ж вийміть голку та круговими рухами протріть шкіру тампоном, просоченим спиртом.

Позбавтесь від усіх використаних предметів: одразу ж після завершення ін'єкції покладіть всі голки та порожні скляні флакони в контейнер для гострих предметів. Також слід позбутися будь-якого невикористаного розчину.

Побічні реакції.

Для кожної частотної групи побічні ефекти перелічені в порядку зменшення ступеня їхньої тяжкості:

З боку нервової системи	Дуже поширені ($\geq 1/10$) Поширені ($\geq 1/100, < 1/10$)	Головний біль Сонливість
З боку дихальної системи	Дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$)	Загострення або погіршення стану астми
З боку травної системи	Поширені ($\geq 1/100, < 1/10$)	Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми та здуття
З боку судинної системи	Дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$)	Тромбоемболія, зазвичай спричинена тяжким синдромом гіперстимуляції яєчників (СГСЯ)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже поширені ($\geq 1/10$)	Реакції в місці ін'єкції від легкого до важкого ступеня тяжкості (біль, почервоніння, синці, набрякання та (або) подразнення у місці ін'єкції)
З боку імунної системи	Дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$)	Системні алергічні реакції легкого ступеня тяжкості (наприклад, легка форма еритеми, висипання, набрякання обличчя, уртикарія, набряк, труднощі з диханням).

		Також повідомлялося про серйозні випадки алергічних реакцій, включаючи анафілактичні реакції
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<p>Дуже поширені ($\geq 1/10$)</p> <p>Поширені ($\geq 1/100, < 1/10$)</p> <p>Непоширені ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)</p> <p>Рідко поширені ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)</p>	<p>Кісти яєчників</p> <p>Грудний біль, біль у тазовій ділянці, СГСЯ від легкого до помірного ступеня тяжкості</p> <p>Тяжкий СГСЯ</p> <p>Перекручування яєчників, ускладнення СГСЯ</p>

Передозування.

Ефекти передозування препарату Перговеріс невідомі, проте існує можливість розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Перговеріс не слід застосовувати у період вагітності та годування груддю.

Особливості застосування.

У клінічних дослідженнях пацієнтки з тяжкою недостатністю ФСГ та ЛГ визначались за ендогенним сироватковим рівнем ЛГ $< 1,2$ МО/л, вимірним у центральній лабораторії. У цих дослідженнях частота овуляцій на цикл становила 70 - 75 %. Проте, слід взяти до уваги, що існує відмінність між результатами вимірювання рівнів ЛГ, одержаними у різних лабораторіях.

Препарат Перговеріс містить речовини зі значною гонадотропною активністю, здатною спричинити помірні або тяжкі побічні реакції, тому він може застосовуватися тільки лікарями, добре обізнаними з проблемами неплідності та методами її лікування.

Терапія гонадотропінами потребує певних часових зобов'язань від лікарів та інших медичних працівників, а також відповідної апаратури для моніторингу лікування. У жінок безпечно та ефективно застосування препарату Перговеріс передбачає регулярний моніторинг реакції яєчників за допомогою ультразвукових досліджень, краще одночасно із визначенням сироваткових рівнів естрадіолу. Реакція пацієнток на введення ФСГ/ЛГ має індивідуальний характер, причому деякі пацієнтки реагують на ФСГ/ЛГ дуже слабо. У жінок потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату відповідно до мети лікування.

Упродовж лікування препаратом Перговеріс пацієнтки з порфірією або з випадками порфірії у сім'ї повинні перебувати під ретельним медичним наглядом. При перших ознаках розвитку цього стану або при його погіршенні може виникнути потреба у припиненні лікування.

Препарат Перговеріс містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто він практично не містить натрію. Препарат Перговеріс містить 30 мг сахарози в одній дозі, що слід враховувати пацієнткам із цукровим діабетом.

Перед початком лікування неплідне подружжя слід обстежити з метою встановлення існуючих та можливих протипоказань до вагітності. Зокрема, пацієнтів необхідно обстежити щодо наявності:

гіпотиреозу;

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

недостатності кори надниркових залоз;
гіперпролактинемії та пухлин гіпофіза або гіпоталамуса.

У таких випадках слід призначити відповідне специфічне лікування.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) - це медичне явище, яке відрізняється від неускладненого збільшення яєчників. СГСЯ - це синдром, який проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Симптоми СГСЯ включають значне збільшення яєчників, високі сироваткові рівні статевих стероїдів та зростання судинної проникності, що може призвести до накопичення рідини в черевній, плевральній та, зрідка, в перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ може спостерігатись така симптоматика:

- абдомінальний біль;
- відчуття розтягнення в черевній порожнині;
- значне збільшення яєчників;
- зростання маси тіла;
- задишка;
- олігурія та шлунково-кишкові симптоми, включаючи нудоту, блювання та діарею.

При клінічному обстеженні можуть бути виявлені:

- гіповолемія;
- згущення крові;
- електролітний дисбаланс;
- асцити;
- гемоперитонеум;
- плевральні виливи;
- гідроторакс;
- гостра дихальна недостатність та тромбоемболічні явища.

У дуже поодиноких випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений емболією легеневої артерії, ішемічним інсультом та інфарктом міокарда.

Надмірна реакція яєчників рідко спричиняє розвиток СГСЯ, доки для ініціації овуляції не вводиться ЛХГ. Отже, у випадку розвитку оваріальної гіперстимуляції доцільно відмінити введення ЛХГ та порадити пацієнтці утриматися від статевих зносин або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції упродовж щонайменше 4 днів. СГСЯ може швидко прогресувати (від 24 годин до декількох днів) і стати серйозним медичним ускладненням, тому після введення ЛХГ пацієнтки повинні перебувати під медичним наглядом упродовж щонайменше двох тижнів.

Для зменшення ризику розвитку СГСЯ або багатоплідних вагітностей рекомендується проводити моніторинг лікування за допомогою ультразвукових досліджень та визначення рівнів естрадіолу. При ановуляції ризик розвитку СГСЯ збільшується при сироватковому рівні естрадіолу > 900 пг/мл (3300 пмоль/л) і наявності більше 3 фолікулів діаметром 14 мм або більше.

Дотримання рекомендованого дозування препаратів Перговеріс та фолітропіну альфа, режиму введення, а також ретельний моніторинг терапії знизять частоту оваріальної гіперстимуляції та багатоплідних вагітностей.

СГСЯ може ставати тяжчим та тривалішим при настанні вагітності. Найчастіше СГСЯ розвивається після припинення гормонального лікування та досягає максимальної частоти приблизно через 7 – 10 днів після завершення лікування. Зазвичай СГСЯ минає спонтанно з настанням менструації.

Якщо спостерігається тяжкий СГСЯ, лікування гонадотропінами необхідно припинити, якщо воно триває, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати специфічну терапію СГСЯ.

Даний синдром частіше спостерігається у пацієток із синдромом полікістозних яєчників.

У пацієток, у яких проводиться індукція овуляції, частота багатоплідних вагітностей та народжень підвищена порівняно із природним заплідненням. Більшість множинних запліднень представлена двійнями. Для зниження ризику багатоплідної вагітності рекомендується ретельно контролювати оваріальну реакцію.

Пацієнтки мають бути поінформовані про потенційний ризик багатоплідної вагітності до початку лікування.

Частота випадків втрати вагітності внаслідок викидня або спонтанного абортів вища у пацієток, у яких проводиться стимуляція росту фолікулів для індукції овуляції, ніж у звичайній популяції.

Якщо можна очікувати розвиток СГСЯ або багатоплідної вагітності, слід враховувати можливе припинення лікування.

Жінки із захворюваннями труб в анамнезі мають ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи вона настала внаслідок спонтанного запліднення, чи лікування неплідності. Повідомлялось, що поширеність позаматкової вагітності після проведення IVF (запліднення *in vitro*) становить від 2 до 5 %, порівняно з 1 - 1,5 % для загальної популяції.

Існують повідомлення як про доброякісні, так і злоякісні новоутворення яєчників та інших органів репродуктивної системи у жінок, які для лікування неплідності застосовували декілька лікарських препаратів. Ще не з'ясовано, чи збільшує лікування гонадотропінами базовий ризик розвитку таких пухлин у неплідних жінок.

Поширеність уроджених вад після застосування ДРТ (допоміжних репродуктивних технологій) може бути трохи вищою, ніж після спонтанного запліднення. Вважають, що це є наслідком різниці в характеристиках батьків (наприклад, їхній вік, якість сперми) та багатоплідних вагітностей.

У жінок, у яких загалом встановлені фактори ризику розвитку тромбоемболічних явищ, такі як індивідуальні або сімейні випадки, лікування гонадотропінами може підвищити такий ризик ще більше. У таких жінок необхідно оцінити перевагу застосування гонадотропінів над існуючим ризиком. Проте слід відзначити, що власне вагітність також збільшує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

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

Офіційних досліджень впливу препарату Перговеріс на здатність пацієток керувати автомобілем або працювати з механізмами не проводилось. Але у разі появи такого побічного ефекту, як сонливість, пацієнтці слід утриматись від керування автомобілем і роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат Перговеріс не слід вводити в суміші з іншими лікарськими препаратами, за винятком фолітропіну альфа.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Препарат містить фолікулолістимулюючий та лютеїнізуючий гормони, вироблені за генно-інженерними методами з клітин яєчника китайського хом'яка (СНО).

У клінічних дослідженнях була показана ефективність комбінації фолітропіну альфа та лютропіну альфа при застосуванні у жінок з гіпогонадотропним гіпогонадізмом.

При стимуляції фолікулярного розвитку у жінок з ановуляцією та недостатністю ЛГ та ФСТ

первинним ефектом введення лютропіну альфа є збільшення секреції естрадіолу фолікулами, ріст яких стимулюється ФСГ. У клінічних дослідженнях було показано, що лютропін альфа в поєднанні з фолітропіном альфа збільшує чутливість яєчників до гонадотропінів.

Було проведено клінічне дослідження підбору дози р-ЛЛГ (лютропіну альфа) при застосуванні у жінок з гіпогонадотропним гіпогонадізмом та ендogenousними сироватковими рівнями ЛГ, меншими за 1,2 МО/л. Введення 75 МО р-ЛЛГ щоденно (у поєднанні з 150 МО фолітропіну альфа (р-ЛФСГ)) призводило до адекватного фолікулярного розвитку та вироблення естрадіолу. В той же час введення добової дози 25 МО р-ЛЛГ (у поєднанні з 150 МО фолітропіну альфа) призводило до недостатнього фолікулярного розвитку. Отже, щоденне введення вмісту менше одного флакона препарату може не забезпечити адекватного фолікулярного розвитку.

Фармакокінетика. При комбінованому введенні фолітропін альфа та лютропін альфа мають такі ж самі фармакокінетичні профілі, як і при введенні діючих речовин окремо.

Фолітропін альфа

Після внутрішньовенного введення фолітропін альфа розподіляється до міжклітинної рідини з початковим періодом напіввиведення, що становить приблизно 2 години, і виводиться з організму з кінцевим періодом напіввиведення, що становить приблизно одну добу. Рівноважний об'єм розподілу та загальний кліренс становлять відповідно 10 л та 0,6 л/годину. Одна восьма частина дози фолітропіну альфа виводиться із сечею.

Після підшкірного введення абсолютна біодоступність фолітропіну альфа становить приблизно 70 %. Після повторного введення спостерігається триразове збільшення акумуляції фолітропіну альфа, і рівноважний стан досягається в межах 3-4 днів. У жінок з пригніченою секрецією ендogenousних гонадотропінів було показано, що фолітропін альфа ефективно стимулює фолікулярний розвиток та стероїдогенез, незважаючи на невимірно низькі рівні ЛГ.

Лютропін альфа

Після внутрішньовенного введення лютропін альфа швидко розподіляється з початковим періодом напіввиведення, який становить приблизно 1 годину, і виводиться з організму з кінцевим періодом напіввиведення, що дорівнює приблизно 10 - 12 годинам. Рівноважний об'єм розподілу становить приблизно 10 - 14 л. Для лютропіну альфа характерна лінійна фармакокінетика, тобто значення АUC прямо пропорційні до величини введеної дози. Загальний кліренс лютропіну альфа становить приблизно 2 л/годину, причому менше 5 % від введеної дози виводиться із сечею. Середній час перебування препарату в організмі становить приблизно 5 годин.

Після підшкірного введення абсолютна біодоступність лютропіну альфа становить приблизно 60 %, а кінцевий період напіввиведення дещо подовжується. Фармакокінетика лютропіну альфа є співставною після разового та повторних введень, а коефіцієнт акумуляції лютропіну альфа мінімальний. При одночасному введенні з фолітропіном альфа фармакокінетичної взаємодії не спостерігається.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою білий або майже білий ліофілізат у вигляді пелети; розчинник являє собою прозору безбарвну рідину. Значення рН розведеного розчину препарату становить 6,5 – 7,5.

Несумісність. Препарат Перговеріс не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами, за винятком фолітропіну альфа.

Термін придатності. 3 роки.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 8 з 8. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

Препарат призначений для негайного та одноразового використання після першого відкриття та розведення. Невикористаний розчин має бути знищений.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці для захисту від світла, при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. Флакони з порошком для приготування розчину для ін'єкцій № 1, № 3, № 10 у комплекті з розчинником (1 мл води для ін'єкцій) у флаконах № 1, № 3, № 10.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Сероно С.А., відділення в м. Обонн /
Merck Serono S.A., Succursale d'Aubonne.

Місцезнаходження. Зон Індустрієль де Л'Урьєтаз, СН-1170 Обонн, Швейцарія /
Zone Industrielle de l'Ouriettaz, CH-1170 Aubonne, Switzerland.