

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ФОЛІГРАФ®**

**(FOLIGRAF®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* фолітропін альфа;

1 флакон містить 75 МО фолітропіну альфа (рекомбінантного людського фолікулостимулюючого гормону (р-л ФСГ)), що еквівалентно 5,5 мкг;

*допоміжні речовини:* динатрію гідрофосфат безводний, маніт (Е 421), сахароза, метіонін, полісорбат 20, натрію гідроксид, кислота фосфорна, вода для ін'єкцій;

*розчинник:* стерильна вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником.

*Основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізована маса у вигляді грудки білого або майже білого кольору; розчинник – прозора безбарвна рідина без запаху.

### **Фармакотерапевтична група.**

Статеві гормони та модулятори статевої системи. Гонадотропіни. Код АТХ G03G A05.

### **Фармакологічні властивості.**

#### Фармакодинаміка.

Фоліграф® – це препарат фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), одержаного за допомогою методів генної інженерії з клітин яєчника китайського хом'яка. У жінок найважливішим ефектом парентерального введення ФСГ є розвиток зрілих граафових фолікулів.

Препарат чинить гонадотропну (стимулює проліферацію ендометрія, овуляцію у жінок з пригніченою ендогенною секрецією гонадотропіну) та естрогенну (стимулює ріст і дозрівання фолікулів яєчників, сприяє розвитку численних фолікулів при проведенні контрольованої оваріальної гіперстимуляції у межах програми допоміжних репродуктивних технологій) дії.

#### Клінічна ефективність та безпека застосування для жінок

У клінічних дослідженнях пацієнтки з тяжкою недостатністю ФСГ та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) визначалися за сироватковим рівнем ендогенного ЛГ < 1,2 МО/л, отриманим в аналізі центральної лабораторії. Проте слід взяти до уваги, що рівень ЛГ, визначений у різних лабораторіях, може відрізнятись.

У клінічних дослідженнях з метою порівняння рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) (фолітропіну альфа) та сечового ФСГ при проведенні процедур допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (див. таблицю 1) та індукції овуляції фолітропін альфа виявився ефективнішим, ніж сечовий ФСГ, що виражалося у нижчій загальній дозі та коротшому періоді лікування, необхідних для індукції дозрівання фолікула. Застосування нижчих доз фолітропіну альфа впродовж коротшого періоду лікування при проведенні ДРТ дало змогу отримати більшу кількість яйцеклітин, ніж у разі застосування сечового ФСГ.

Таблиця 1

Результати дослідження GF 8407 (рандомізованого дослідження у паралельних групах з метою порівняння ефективності та безпеки фолітропіну альфа та сечового ФСГ у разі застосування допоміжних репродуктивних технологій)

Показник	Фолітропін альфа (n = 130)	Сечовий ФСГ (n = 116)
Кількість отриманих яйцеклітин	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необхідна кількість днів стимуляції у разі застосування ФСГ	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3

Необхідна загальна доза ФСГ (кількість ампул ФСГ по 75 МО)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Необхідність збільшення дози (%)	56,2	85,3

За усіма переліченими критеріями різниця між двома групами була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

#### Клінічна ефективність та безпека застосування для чоловіків

У чоловіків з недостатністю ФСГ одночасне застосування фолітропіну альфа та лХГ упродовж щонайменше 4 місяців сприяє індукуванню сперматогенезу.

#### Фармакокінетика.

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

Після підшкірного введення абсолютна біодоступність фолітропіну альфа становить приблизно 70 %. Багаторазове введення призводить до збільшення його кумуляції втричі з досягненням рівноважного стану впродовж 3–4 днів. Було показано, що у жінок з пригніченою ендогенною секрецією гонадотропінів фолітропін альфа ефективно стимулює розвиток фолікулів і стероїдогенез, незважаючи на низькі рівні ЛГ, які перебувають поза межею вимірювання.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### Дорослі жінки

- Ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників) у жінок, які виявилися нечутливими до лікування кломіфену цитратом.
- Стимуляція розвитку множинних фолікулів у пацієток при проведенні суперовуляції у рамках допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), таких як запліднення *in vitro* (IVF), перенесення гамети до фалопієвої труби (GIFT) і перенесення зиготи до фалопієвої труби (ZIFT).
- Фолітропін альфа у комбінації з препаратами лютеїнізуючого гормону (ЛГ) рекомендується для стимуляції розвитку фолікулів у жінок із тяжкою недостатністю ЛГ та ФСГ. У клінічних дослідженнях такі пацієнтки визначалися за рівнем ендогенного сироваткового ЛГ  $< 1,2$  МО/л.

##### Дорослі чоловіки

- Фолітропін альфа призначений для стимуляції сперматогенезу у чоловіків із вродженим або набутиим гіпогонадотропним гіпогонадизмом, одночасно з терапією людським хоріонічним гонадотропіном (лХГ).

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- пухлини гіпоталамуса або гіпофіза;
- збільшення яєчників або кісти, не пов'язані з синдромом полікістозних яєчників;
- гінекологічні кровотечі невідомої етіології;
- карциноми яєчників, матки або молочних залоз.

Препарат не можна застосовувати у разі неможливості отримання ефективної реакції на лікування, наприклад, при наявності:

- первинної недостатності яєчників;
- вад статевих органів, несумісних з вагітністю;
- фіброїдних пухлин матки, несумісних з вагітністю;
- первинної тестикулярної недостатності.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування фолітропіну альфа з іншими препаратами, які застосовують для стимуляції овуляції (таких як ЛХГ, кломіфену цитрат), може посилювати фолікулярну реакцію, тоді як одночасне застосування з агоністами або антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (Гн-РГ), що індукують десенсибілізацію гіпофіза, може призвести до необхідності збільшення дозування препарату Фоліграф<sup>®</sup>, необхідного для досягнення адекватної оваріальної реакції. Про жодні інші клінічно значущі лікарські взаємодії під час терапії фолітропіном альфа не повідомлялося.

### ***Особливості застосування.***

#### **Відстеження**

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів та повідомлення про підозрювані побічні реакції медичним працівникам слід чітко записати торговельну назву та номер партії введеного препарату у медичну карту пацієнта.

Оскільки фолітропін альфа проявляє значну гонадотропну активність, яка здатна спричинити розвиток побічних реакцій від легкого до важкого ступеня, препарат можуть призначати лише лікарі, добре обізнані з проблемами безпліддя та методами його лікування.

Терапія гонадотропінами потребує витрат певного часу від лікарів та інших медичних працівників, а також наявності відповідної апаратури для моніторингу лікування. Безпечно та ефективно застосування фолітропіну альфа для жінок передбачає регулярний моніторинг оваріальної реакції за допомогою ультразвукового дослідження, яке проводиться окремо або, що є переважним, в поєднанні з одночасним регулярним визначенням сироваткового рівня естрадіолу. Можлива певна індивідуальна варіабельність відповіді на застосування ФСГ, тобто у одних пацієнтів може відзначатися слабка реакція на ФСГ, а у інших – надмірна. Для лікування як жінок, так і чоловіків варто застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату відповідно до мети лікування.

#### **Порфірія**

Під час лікування фолітропіном альфа пацієнти з порфірією або з випадками порфірії у сімейному анамнезі повинні перебувати під ретельним медичним наглядом. При перших ознаках розвитку цього стану або при його погіршенні може виникнути потреба у припиненні лікування.

#### **Лікування жінок**

Перед початком лікування необхідно ретельно дослідити причину безпліддя пари та визначити можливі протипоказання до вагітності. Зокрема, пацієнтів слід обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності надниркових залоз, гіперпролактинемії та призначити їм відповідне лікування.

При проведенні стимуляції росту фолікулів під час лікування ановуляторного безпліддя або процедур ДРТ у пацієнок може спостерігатися збільшення розміру яєчників або розвиток гіперстимуляції. Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення фолітропіну альфа, а також ретельний моніторинг терапії зменшать частоту подібних явищ. Точна інтерпретація показників розвитку фолікулів та дозрівання потребує залучення фахівця, який має досвід тлумачення відповідних тестів.

Під час клінічних досліджень було виявлено посилення чутливості яєчників до дії фолітропіну альфа при одночасному введенні лютропіну альфа. Якщо вважається необхідним збільшення дози ФСГ, коригування дози бажано здійснювати з інтервалами 7–14 днів та з покроковим підвищенням на 37,5–75 МО.

Безпосереднього порівняння застосування фолітропіну альфа/ ЛГ та людського менопаузального гонадотропіну (лМГ) не проводилося. Порівняння з існуючими даними дає підстави припустити, що частота овуляцій, отримана при застосуванні фолітропіну альфа/ ЛГ, подібна до частоти, отриманої при застосуванні лМГ.

#### **Синдром гіперстимуляції яєчників (ГСЯ)**

Очікуваним наслідком контрольованої стимуляції яєчників є певне їх збільшення. Це явище, що найбільш поширене у жінок із синдромом полікістозних яєчників, зазвичай минає без лікування.

На відміну від неускладненого збільшення розміру яєчників, СГСЯ є синдромом, що проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Він включає значне збільшення розміру яєчників, високі сироваткові рівні статевих стероїдів та зростання проникності судин, що може призвести до накопичення рідини в черевній, плевральній та іноді у перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ можуть спостерігатися такі симптоми: біль і відчуття розтягнення у черевній порожнині, значне збільшення розміру яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту, блювання та діарею. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, гемоконцентрація, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперитонеум, плевральні випоти, гідроторакс або гострий респіраторний дистрес-синдром. У рідкісних випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений перекручуванням яєчників та тромбоемболічними явищами, такими як емболія легеневої артерії, ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

До незалежних факторів ризику розвитку СГСЯ належать синдром полікістозних яєчників, високі абсолютні або швидко зростаючі сироваткові рівні естрадіолу (наприклад  $> 900$  пг/мл або  $> 3300$  пмоль/л при ановуляції;  $> 3000$  пг/мл або  $> 11000$  пмоль/л при ДРТ) та велика кількість фолікулів, що формуються (наприклад  $> 3$  фолікулів діаметром  $\geq 14$  мм при ановуляції;  $\geq 20$  фолікулів діаметром  $\geq 12$  мм при ДРТ).

Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення фолітропіну альфа може мінімізувати ризик оваріальної гіперстимуляції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Для раннього виявлення відповідних факторів ризику рекомендується проводити моніторинг циклів стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження та визначення рівня естрадіолу.

Відомо, що ЛХГ відіграє ключову роль в ініціації СГСЯ, який може ставати тяжчим та тривалішим при настанні вагітності. Тому за наявності ознак гіперстимуляції яєчників, таких як сироваткові рівні естрадіолу  $> 5500$  пг/мл, або  $> 20200$  пмоль/л, та/або загальна кількість фолікулів  $\geq 40$ , рекомендується відмінити введення ЛХГ та порадити пацієнтці утримуватися від статевих зносин або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції впродовж щонайменше 4 днів. СГСЯ може швидко прогресувати (у межах 24 годин) і протягом кількох днів стати серйозним медичним ускладненням. Найчастіше він виникає після припинення гормональної терапії та досягає максимуму приблизно через 7–10 днів після завершення лікування. Тому після введення ЛХГ пацієнтки мають перебувати під медичним наглядом щонайменше протягом 2 тижнів.

Частоту розвитку гіперстимуляції при проведенні ДРТ може зменшити аспірація всіх фолікулів до овуляції.

Зазвичай легкі або помірні форми СГСЯ минають спонтанно. Якщо спостерігається тяжка форма СГСЯ, лікування гонадотропінами рекомендується припинити, якщо воно ще продовжується, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати відповідну терапію.

#### Багатоплідна вагітність

Частота багатоплідних вагітностей у разі індукції овуляції вища, ніж після природного запліднення. Більшість множинних запліднень представлена двійнями. Багатоплідна вагітність, особливо вищого порядку, несе підвищений ризик небажаних наслідків для матері, плода та новонародженого.

Для зниження ризику багатоплідної вагітності рекомендується ретельно контролювати реакцію яєчників.

При проведенні процедур ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов'язаний, головним чином, з кількістю пересаджених ембріонів, їхньою якістю та віком пацієнтки.

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

#### Переривання вагітності

У пацієнток при проведенні стимуляції росту фолікулів для індукції овуляції або ДРТ частота випадків переривання вагітності внаслідок викидня або спонтанного абортів вища, ніж після природного запліднення.

### Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями труб в анамнезі мають ризик позаматкової вагітності незалежно від того, настала вона внаслідок спонтанного запліднення чи лікування безпліддя. Повідомлялося, що поширеність позаматкової вагітності у жінок після проведення ДРТ вища, ніж у загальній популяції.

### Новоутворення органів репродуктивної системи

Існують повідомлення як про доброякісні, так і про злоякісні новоутворення яєчників та інших органів репродуктивної системи у жінок, які проходили різні режими лікування безпліддя. Ще не встановлено, чи збільшує лікування гонадотропінами ризик розвитку таких пухлин у безплідних жінок.

### Вроджені вади

Поширеність вроджених вад після проведення ДРТ може бути дещо вищою, ніж після спонтанного запліднення. Вважається, що це є наслідком характеристик стану здоров'я батьків (наприклад, вік матері, властивості сперми батька) та багатоплідних вагітностей.

### Тромбоемболічні ускладнення

У жінок з нещодавніми або існуючими тромбоемболічними захворюваннями та у жінок, для яких загалом встановлено фактори ризику розвитку тромбоемболічних явищ, такі як індивідуальні або сімейні випадки, лікування гонадотропінами може призвести до подальшого зростання ризику загострення або появи подібних явищ. У таких жінок необхідно оцінити перевагу застосування гонадотропінів над існуючим ризиком розвитку таких ускладнень. Проте слід відзначити, що власне вагітність та СГСЯ збільшують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

### Лікування чоловіків

Підвищення ендогенних рівнів ФСГ у пацієнтів є показником первинної тестикулярної недостатності. Такі пацієнти нечутливі до терапії фолітропіном альфа/ лХГ. Фолітропін альфа не слід застосовувати у разі неможливості отримання ефективної відповіді на лікування.

Для оцінки реакції на лікування рекомендується проводити аналіз сім'яної рідини через 4–6 місяців від початку лікування.

### Вміст натрію

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Показань до застосування фолітропіну альфа у період вагітності немає. Дані, отримані для невеликої кількості випадків застосування препарату у період вагітності (менше 300 випадків), свідчать про відсутність вроджених вад у немовлят або проявів фето/неонатальної токсичності фолітропіну альфа.

У дослідженнях на тваринах тератогенного ефекту не спостерігалось. Клінічних даних для виключення тератогенного ефекту фолітропіну альфа при застосуванні його під час вагітності недостатньо.

### Годування груддю

Фолітропін альфа не показаний для застосування у період годування груддю.

### Фертильність

Фолітропін альфа показаний для лікування безпліддя (див. розділ «Показання»).

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

Очікується, що Фоліграф® не впливає або майже не впливає на здатність пацієнтів керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування і дози.**

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування безпліддя.

Добові дози, режим введення та процес моніторингу лікування із застосуванням фолітропіну альфа не повинні відрізнятися від тих, що застосовуються для препаратів сечового ФСГ. Клінічні дослідження показали, що порівняно із сечовим ФСГ застосовують меншу загальну дозу фолітропіну альфа упродовж коротшого періоду лікування, що дає змогу не лише оптимізувати лікування, але й зменшити ризик небажаної оваріальної гіперстимуляції. Рекомендується дотримуватись запропонованих початкових доз препарату, наведених нижче.

#### Жінки з ановуляцією, включаючи синдром полікістозних яєчників

Фолітропін альфа призначають у вигляді курсу щоденних ін'єкцій. У пацієток з менструаціями лікування слід розпочинати впродовж перших 7 днів менструального циклу. Зазвичай застосовуваний режим лікування розпочинається із введення 75–150 МО ФСГ щоденно. У разі необхідності для отримання адекватної, але не надмірної реакції дозу препарату можна збільшувати на 37,5 (краще) або на 75 МО з 7- або (краще) 14-денними інтервалами. Лікування має бути адаптованим до індивідуальної реакції пацієнтки, яка оцінюється за результатами ультразвукового дослідження розміру фолікула та/або визначення рівня секреції естрогенів. Максимальна добова доза препарату зазвичай не перевищує 225 МО ФСГ. Якщо пацієнтка протягом 4 тижнів не реагує на лікування належним чином, цей лікувальний цикл припиняють, проводять додаткове обстеження пацієнтки і повторно розпочинають лікування з більшої, ніж у попередньому циклі, початкової дози препарату.

Коли досягнуто оптимальної реакції, протягом 24–48 годин після останньої ін'єкції фолітропіну альфа одноразово вводять 250 мкг рекомбінантного ЛХГ (р-ЛХГ) або 5000–10000 МО ЛХГ. Пацієнтці рекомендується цього та наступного після введення ЛХГ дня мати статеві зносини. Альтернативно можна провести внутрішньоматкове запліднення.

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення ЛХГ (див. розділ «Особливості застосування»). У наступному циклі лікування необхідно розпочинати з дози, нижчої за ту, що застосовували у попередньому циклі.

#### Стимуляція розвитку множинних фолікулів у жінок при проведенні суперовуляції у рамках ДРТ або запліднення *in vitro*

Режим лікування, який зазвичай застосовують для суперовуляції, полягає у введенні 150–225 МО фолітропіну альфа щоденно, починаючи з 2-го або 3-го дня циклу. Лікування продовжують до досягнення адекватного фолікулярного розвитку (який оцінюється за сироватковим рівнем естрогенів та/або за даними ультразвукового дослідження). Упродовж лікування дозу препарату підбирають відповідно до реакції пацієнтки, але зазвичай доза не повинна перевищувати 450 МО щоденно. Загалом належний фолікулярний розвиток досягається у середньому на 10-й день лікування (у межах від 5 до 20 днів).

Для індукції остаточного дозрівання фолікулів через 24–48 годин після останньої ін'єкції фолітропіну альфа вводять разову ін'єкцію 250 мкг р-ЛХГ або 5000–10000 МО ЛХГ.

Для пригнічення різкого підйому рівня ендogenous ЛГ та контролю за тонічним рівнем ЛГ зазвичай застосовують пригнічувальну регуляцію агоністами або антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (Гн-РГ). За звичайним протоколом лікування введення фолітропіну альфа розпочинають приблизно через 2 тижні після початку застосування агоніста і продовжують їх сумісне введення до досягнення належного фолікулярного розвитку. Наприклад, після 2 тижнів лікування агоністом починають вводити по 150–225 МО фолітропіну альфа протягом перших 7 днів, змінюючи надалі цю дозу відповідно до реакції яєчників.

Загальний досвід застосування IVF свідчить, що загалом частота успішного лікування залишається стабільною протягом перших чотирьох спроб і потім поступово знижується.

#### Жінки з ановуляцією, спричиненою тяжкою недостатністю секреції ЛГ та ФСГ

У жінок із тяжкою недостатністю секреції ЛГ та ФСГ (гіпогонадотропний гіпогонадизм; рівень ендogenous ЛГ у крові < 1,2 МО/л) метою комбінованої терапії із застосуванням фолітропіну альфа та лютропіну альфа є розвиток одного зрілого граафового фолікула, з якого після введення ЛХГ вивільниться ооцит. Фолітропін альфа призначають у вигляді курсу щоденних ін'єкцій одночасно з введенням лютропіну альфа. Оскільки такі пацієнтки страждають на аменорею і мають низьку ендogenous секрецію естрогенів, лікування можна розпочинати у будь-який час.

Рекомендований режим лікування розпочинається із введення 75 МО лютропіну альфа одночасно з 75–150 МО ФСГ щоденно. Лікування потрібно адаптувати до індивідуальної реакції пацієнтки, що оцінюється за рівнем секреції естрогенів та даними ультразвукового дослідження розміру фолікула.

Якщо вважається необхідним збільшення дози ФСГ, її найкраще змінювати з 7–14-денними інтервалами на 37,5–75 МО. У рамках одного циклу може бути прийнятним збільшення тривалості стимуляції до 5 тижнів.

Коли досягнуто оптимальної реакції, протягом 24–48 годин після останньої ін'єкції фолітропіну альфа та лютропіну альфа одноразово вводять 250 мкг р-ЛХГ або 5000–10000 МО лХГ. Пацієнтці рекомендується цього та наступного після введення лХГ дня мати статеві зносини. Альтернативно можна провести внутрішньоматкове запліднення.

Під час лікування слід враховувати необхідність підтримки лютеїнової фази, оскільки відсутність речовин з лютеотропною активністю (ЛГ/лХГ) після овуляції може спричинити передчасну недостатність жовтого тіла.

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення лХГ. У наступному циклі лікування необхідно розпочати з дози ФСГ, нижчої за ту, що застосовували у попередньому циклі.

#### Чоловіки з гіпогонадотропним гіпогонадизмом

Фолітропін альфа застосовують у дозі 150 МО тричі на тиждень одночасно із введенням лХГ протягом щонайменше 4 місяців. Якщо після закінчення цього курсу у пацієнта не спостерігатиметься реакції, комбіноване лікування можна продовжити. Сучасний клінічний досвід свідчить про те, що у разі необхідності для досягнення сперматогенезу лікування можна продовжувати щонайменше протягом 18 місяців.

#### Окремі групи пацієнтів.

##### *Пацієнти літнього віку*

Відповідних показань для застосування фолітропіну альфа пацієнтам літнього віку немає. Безпека та ефективність застосування фолітропіну альфа для таких пацієнтів не були встановлені.

##### *Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки*

Безпека, ефективність та фармакокінетичні параметри фолітропіну альфа у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не були встановлені.

Фоліграф® призначений для підшкірного введення. Самостійне введення препарату можуть проводити лише належним чином навчені пацієнти, які у разі необхідності мають можливість консультуватися з фахівцем. Першу ін'єкцію препарату Фоліграф® необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника. Наступну ін'єкцію слід робити у той же час наступного дня, щоразу змінюючи ділянку для введення. Розчин препарату не можна вводити, якщо він непрозорий або містить частинки.

Безпосередньо перед застосуванням порошок слід розвести у воді для ін'єкцій, що додається до упаковки.

##### *Діти.*

Відповідних показань для застосування фолітропіну альфа пацієнтам педіатричної групи немає.

#### **Передозування.**

Прояви передозування фолітропіном альфа невідомі, проте не можна виключати можливості розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

#### **Побічні реакції.**

Резюме профілю безпеки.

Найпоширенішими побічними реакціями є головний біль, кісти яєчників та реакції у місці введення (наприклад біль, еритема, гематома, набряк та/або подразнення у місці ін'єкції).

Часто повідомлялося про випадки синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) легкого або помірного ступеня тяжкості, який слід вважати невід'ємним ризиком процедури стимуляції. Тяжкі форми СГСЯ нечасті (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко можливі випадки тромбоемболії (див. розділ «Особливості застосування»).

Для визначення частоти побічних реакцій використовують такі критерії:

Дуже часті ( $\geq 1/10$ , виникають більше ніж у 1 з 10 осіб).

Часті (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , виникають не більше ніж у 1 з 10 осіб).

Нечасті (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , виникають не більше ніж у 1 з 100 осіб).

Поодинокі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ , виникають не більше ніж у 1 з 1 000 осіб).

Рідкісні ( $< 1/10000$ , виникають менше ніж у 1 з 10 000 осіб).

### ***Побічні реакції у жінок***

#### *З боку імунної системи*

Рідкісні: реакції гіперчутливості від легкого до важкого ступеня, включаючи анафілактичні реакції та шок.

#### *З боку нервової системи*

Дуже часті: головний біль.

#### *Судинні розлади*

Рідкісні: тромбоемболія (як у поєднанні із СГСЯ, так і окремо).

#### *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Рідкісні: загострення або погіршення астми.

#### *З боку травної системи*

Часті: біль у животі, відчуття розтягнення та дискомфорту у черевній порожнині, нудота, блювання, діарея.

#### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Дуже часті: кісти яєчників.

Часті: СГСЯ від легкого до помірного ступеня тяжкості (включаючи супутні симптоми).

Нечасті: тяжкий СГСЯ (включаючи супутні симптоми) (див. розділ «Особливості застосування»).

Поодинокі: ускладнення важкого СГСЯ.

#### *Загальні розлади та реакції у місці введення*

Дуже часті: реакції у місці ін'єкції (наприклад біль, еритема, гематома, набряк та/або подразнення у місці ін'єкції).

### ***Лікування чоловіків***

#### *З боку імунної системи*

Рідкісні: реакції гіперчутливості від легкого до важкого ступеня, включаючи анафілактичні реакції та шок.

#### *З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Рідкісні: загострення або погіршення астми.

#### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

Часті: акне.

#### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Часті: гінекомастія, варикоцеле.

#### *Загальні розлади та реакції у місці введення*

Дуже часті: реакції у місці ін'єкції (наприклад біль, еритема, гематома, набряк та/або подразнення у місці ін'єкції).

#### *Лабораторні та інструментальні дані*

Часті: збільшення маси тіла.

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.**

Термін придатності препарату – 2 роки.

Термін придатності розчинника – 5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Відтворений розчин слід використовувати відразу ж після приготування.

Невикористаний розчин слід утилізувати.

Розчинник зберігати при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

1 флакон з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій у комплекті з 1 ампулою розчинника (0,5 мл стерильної води для ін'єкцій) у контурній чарунковій упаковці. По 1 контурній чарунковій упаковці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Плот №: К-27, частини К-27 та К-27/1, Ананд Нагар, село Джамбівілі, Едішінал МІДС,, Амбернат (I) - 421506 Талука: МІСТО АМБАРНАТ, Район: ТХАНЕ - Зона 6, Індія.