

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ХуМоГ-75 В.О.

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить менотропін високоочищений, еквівалентний активності фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) 75 МО та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) 75 МО у співвідношенні 1:1;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), сахароза, динатрію фосфат двозамісний безводний, натрію аскорбат, кислота фосфорна (розведена), натрію гідроксид (розведений);

розчинник: натрію хлорид для ін'єкцій 0,9 %.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий порошок або грудка.

Фармакотерапевтична група.

Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Людський менопаузальний гонадотропін (лМГ).

Код АТХ G03G A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина препарату – людський менопаузальний гонадотропін високоочищений. Препарат містить фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони, які виробляються гіпофізом людини по 75 або 150 МО у співвідношенні 1:1. Діючу речовину отримують із сечі жінок у постменопаузальному періоді.

Менопаузальний гонадотропін чинить фолікулостимулюючу дію. Збільшує концентрацію статевих гормонів у плазмі крові. У жінок спричиняє збільшення концентрації естрогенів у крові та стимулює ріст яєчників, дозрівання у них фолікулів і овуляцію, спричиняє проліферацію ендометрія.

У чоловіків стимулює сперматогенез (за рахунок активації синтезу білків, що з'єднують андрогени в сім'яних каналцях та клітинах Сертолі). Посилює продукування стероїдних гормонів статевими залозами. Ефективність в основному зумовлена дією ФСГ.

Фармакокінетика.

Одиничні дози менотропінів 300 МО (Європейська формула Ферінга) вводили підшкірно та внутрішньом'язово при перехресному дослідженні з двома періодами 16 здоровим жінкам, з пригніченням їх ендогенного фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону. Грунтуючись на співвідношенні ФСГ максимальної концентрації (C_{max}) та показника площі під кривою «концентрація-час» (AUC), підшкірне та внутрішньом'язове введення менотропінів не є біоеквівалентним. Підшкірне введення менотропінів порівняно з внутрішньом'язовим завершується підвищенням C_{max} ФСГ та AUC, на 35 та 20 % відповідно. Середні фактори акумуляції при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні 6 доз від 150 МО до 450 МО на добу становлять 1,6 та 1,4 відповідно. При введенні 6 доз підшкірно та внутрішньом'язово по 150 МО на добу концентрації ФСГ сироватки крові, що спостерігаються, коливаються від 1,7 до 15,9 мМО/мл та від 0,5 до 10,1 мМО/мл відповідно. Концентрації ЛГ сироватки крові при підшкірному введенні багаторазової дози є низькими та варіюються. Видима тенденція у підвищенні концентрації ЛГ сироватки крові при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні доз 150-450 МО на добу не спостерігається. Після шостої дози уведених 150 МО на добу підшкірно або внутрішньом'язово діапазон вихідних корегованих концентрацій ЛГ сироватки становить 0-3,2 мМО/мл для обох шляхів введення.

Абсорбція. Середнім геометричним ФСГ C_{\max} та АUC при введенні одноразової дози менотропінів підшкірно будуть 5,62 мМО/мл та 385,2 мМОхгод/мл відповідно; відповідне середнє геометричне для ФСГ t_{\max} становить 12 годин. Середнє геометричне ФСГ C_{\max} та АUC у відповідь на разову дозу внутрішньом'язово уведеного менотропіну становить 4,15 мМО/мл та 320,1 мМОхгод/мл відповідно; відповідне середнє геометричне для ФСГ t_{\max} становить 18 годин.

Розподіл. Поширення ФСГ та ЛГ у тканинах та органах людини не вивчалися.

Метаболізм та екскреція. Метаболізм ФСГ та ЛГ на людях не вивчали. Середній період напіввиведення ФСГ при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні одноразової дози менотропінів становить 53,7 та 59,2 години відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

У жінок:

ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників);
контрольована оваріальна гіперстимуляція, в т.ч. для індукції розвитку множинних фолікулів у рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій (наприклад, запліднення *in vitro*/перенесення ембріона (IVF/ET) і внутрішньоцитоплазматичного введення сперми (ICSI)).

У чоловіків:

недостатність сперматогенезу, спричинена гіпогонадотропним гіпогонадизмом.

Противоказання.

Жінки:

- гіпофізарні або гіпоталамічні пухлини;
- вагітність та період годування груддю;
- кісти або збільшення розміру яєчників, не пов'язані із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність матки, передчасна менопауза, оклюзія труб;
- пухлини матки, яєчників або молочних залоз;
- вагінальна кровотеча невстановленої етіології;
- гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Чоловіки:

- карцинома простати;
- пухлини яєчок;
- гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

ХуМоГ не слід призначати у таких випадках, коли малоімовірно, що результат лікування буде сприятливим:

- при первинній недостатності яєчників або первинною недостатністю яєчок;
- при вроджених вадах розвитку статевих органів, несумісних з вагітністю;
- при фіброїдних пухлинах матки, несумісних із вагітністю.

У разі дисфункції щитовидної залози і надниркових залоз, гіперпролактинемії, можливо, у поєднанні з пухлинами гіпофіза або гіпоталамуса, до початку терапії із застосуванням ЛМГ слід провести відповідне лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами препарату ХуМоГ не проводилися.

Навіть при відсутності клінічного досвіду очікується, що одночасне застосування ХуМоГу та кломіфену цитрату може посилити фолікулярну реакцію. При застосуванні агоністів

гонадотропних рилізінг-гормонів (ГнРГ) для гіпофізарної десенсибілізації для досягнення належної фолікулярної реакції можуть знадобитися вищі дози ХуМоГу.

Особливості застосування.

Оскільки ХуМоГ має сильну гонадотропну активність, яка може спричинити побічні ефекти від легкого до середнього ступеня тяжкості, препарат слід застосовувати під наглядом лікарів, які спеціалізуються на лікуванні безпліддя та мають досвід такого лікування.

Лікування гонадотропінами потребує певних витрат часу лікарів та іншого медичного персоналу, а також відповідного регулярного моніторингу реакції яєчників, а саме: ультразвукових обстежень, можливо, у поєднанні з визначенням сироваткових рівнів естрадіолу. Реакція на введення менотропіну у пацієнок суттєво відрізняється, причому деякі з них дуже слабо реагують на лікування. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату, що відповідає меті лікування.

Першу ін'єкцію ХуМоГом слід проводити під безпосереднім наглядом лікаря.

До початку лікування у подружжя слід підтвердити діагноз безпліддя та встановити можливі протипоказання щодо вагітності. Зокрема пацієнок слід обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності кори надниркових залоз, гіперпролактинемії та пухлин гіпофіза або гіпоталамуса, після чого призначити їм відповідне лікування.

У пацієнок, яким у рамках лікування ановулярного безпліддя або проведення ДРТ проводять стимуляцію фолікулярного росту, може спостерігатися збільшення яєчників або їхня гіперстимуляція. Такі випадки можна мінімізувати, суворо дотримуючись рекомендованого дозування та режиму введення препарату, а також здійснюючи ретельний моніторинг терапії. Точну оцінку фолікулярного розвитку і дозрівання повинен проводити лікар, який має досвід інтерпретації відповідних тестів.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ).

СГСЯ являє собою клінічне явище, яке відрізняється від неускладненого збільшення яєчників. СГСЯ – це синдром, що проявляється зі зростанням ступеня тяжкості. Ознаки СГСЯ включають збільшення яєчників, високі сироваткові рівні статевих гормонів і збільшення проникності судин, яке може призводити до накопичення рідини у перитонеальній, плевральній та, у поодиноких випадках, перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ можуть спостерігатися такі симптоми: абдомінальний біль, абдомінальне розтягнення, надмірне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія та шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання та діарея. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, згущення крові, порушення балансу електролітів, асцит, гемоперитонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гостра дихальна недостатність і тромбоемболія.

Надмірна оваріальна реакція на лікування гонадотропінами рідко призводить до розвитку СГСЯ, поки з метою ініціювання овуляції не введи людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ). Отже, у випадку оваріальної гіперстимуляції не слід вводити ЛХГ, а треба порадити пацієнтці утриматися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом щонайменше 4 днів. СГСЯ може дуже швидко прогресувати (від 24 годин до декількох днів) та набувати серйозної симптоматики, тому пацієнтка повинна перебувати під медичним контролем протягом щонайменше 2 тижнів після введення ЛХГ.

Мінімізувати ризик розвитку оваріальної гіперстимуляції та багатоплідної вагітності можна, якщо дотримуватись рекомендованого дозування та режиму введення препарату Менопур, а також ретельно контролювати курс лікування. При проведенні ДРТ ризик розвитку гіперстимуляції можна зменшити шляхом аспірації усіх фолікулів перед овуляцією.

СГСЯ може ставати тяжчим і тривалішим у разі настання вагітності. Найчастіше СГСЯ розвивається після завершення гормональної терапії і досягає максимальної частоти приблизно через 7-10 днів після закінчення лікування. Зазвичай СГСЯ минає спонтанно з початком менструації.

У випадку важкого СГСЯ лікування гонадотропінами слід припинити. Якщо воно все ще триває, пацієнтку необхідно госпіталізувати і розпочати специфічне лікування СГСЯ.

Даний синдром частіше спостерігається у жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Багатоплідна вагітність.

Багатоплідна вагітність підвищує ризик ускладнень для матері і дитини.

У пацієток, яким проводять індукцію овуляції із застосуванням гонадотропінів, частота багатоплідних вагітностей вища, ніж у разі природного запліднення. Більшість випадків багатоплідних вагітностей представлена двійнями. Для зменшення ризику багатоплідної вагітності рекомендується проводити ретельний моніторинг оваріальної реакції.

У пацієток, яким проводять процедури ДРТ, ризик багатоплідних вагітностей головним чином залежить від кількості пересаджених ембріонів, їхньої якості та віку пацієнтки.

До початку лікування пацієнтку слід інформувати про потенційний ризик багатоплідної вагітності.

Передчасні пологи/спонтанний аборт.

Передчасні пологи і спонтанні аборти частіше спостерігаються у пацієток, яким проводять процедури ДРТ або стимуляція фолікулярного росту для ініціації овуляції, ніж у звичайній групі пацієток.

Позаматкова вагітність.

У жінок із захворюваннями маткових труб в анамнезі існує ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи настала вагітність внаслідок спонтанного запліднення або лікування безпліддя. Повідомлялося, що після проведення IVF частота випадків позаматкової вагітності становить 2-5 % порівняно з 1-1,5 % випадків для загальної групи пацієнтів.

Новоутворення органів репродуктивної системи.

Повідомлялося про випадки розвитку доброякісних і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи у жінок, яким для лікування безпліддя застосовували декілька лікарських препаратів. Дотепер не встановлено, чи підвищує лікування із застосуванням гонадотропінів базовий ризик розвитку таких пухлин у безплідних жінок.

Уроджені вади розвитку.

Поширеність уроджених вад розвитку після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж при спонтанному заплідненні. Імовірно, це може бути зумовлено різницею в характеристиках батьків (наприклад, вік матері, характеристики сперми) і багатоплідною вагітністю.

Тромбоемболічні порушення

У жінок із підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних станів, зважаючи на спадкову схильність, істотне ожиріння (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$) 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.

Застосування менотропіну може призвести до позитивного результату допінг-тесту.

Застосування менотропіну як допінгу може погіршити стан здоров'я.

Чоловіки.

Підвищені ендогенні рівні ФСГ свідчать про первинні тестикулярні розлади. Такі пацієнти не реагують на лікування ХуМоГом/лХГ.

Для оцінки реакції пацієнта на терапію слід провести аналіз сперми через 4-6 місяців після початку лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний.

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

Не впливає.

Спосіб застосування і дози.

ХуМоГ призначений для внутрішньом'язового або підшкірного введення.

Тривалість лікування різна для різних показань.

Режими дозування, описані нижче, застосовують як для підшкірного, так і для внутрішньом'язового введення.

Жінки.

У різних жінок і в різні періоди часу яєчники по-різному реагують на введення гонадотропінів. Отже, розробити універсальну схему дозування неможливо. Тому дозу препарату слід підбирати індивідуально відповідно до реакції яєчників. ХуМоГ можна застосовувати у вигляді монотерапії або вводити у поєднанні з агоністами або антагоністами ГнРГ. Рекомендовані дози і тривалість лікування залежать від протоколу лікування, що застосовується.

Ановуляція.

Терапію ХуМоГом слід розпочинати протягом перших 7 днів менструального циклу. Протягом не менше 7 днів рекомендується вводити від 75 до 150 МО препарату. Подальший режим лікування пацієнтки слід підбирати індивідуально відповідно до результатів клінічного контролю (що включає ультразвукове обстеження, переважно у поєднанні з вимірюванням рівня естрадіолу). Дозу препарату не можна збільшувати раніше, ніж через 7 днів лікування, причому кожне збільшення дози не повинно перевищувати 75 МО. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 225 МО. У разі недостатньої реакції після 4 тижнів лікування цикл слід припинити і розпочати новий цикл з вищої дози.

Досягнувши оптимальної реакції наступного дня після останньої ін'єкції ХуМоГу, слід провести одну ін'єкцію від 5000 до 10 000 МО лХГ. Пацієнтка повинна мати статеві стосунки в день введення лХГ і наступного дня. Альтернативно може бути проведене внутрішньоматкове запліднення. Пацієнтка повинна знаходитися під пильним медичним контролем протягом не менше 2 тижнів після введення лХГ. Якщо спостерігається надмірна реакція на застосування препарату, курс лікування слід припинити і не вводити лХГ. Пацієнтка повинна використовувати негормональні контрацептиви або відмовитися від статевих стосунків до початку наступних менструальних кровотеч.

Контрольована оваріальна гіперстимуляція для розвитку множинних фолікулів у рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій.

Згідно з результатами клінічних досліджень щодо застосування лМГ сумісно із застосуванням агоніста ГнРГ для десенсибілізації, терапію ХуМоГом слід розпочинати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом. Протягом не менше 5 перших днів лікування рекомендується введення добової дози ХуМоГу, що становить від 150 до 225 МО. Відповідно до результатів клінічного контролю (що включає ультразвукові дослідження, переважно у поєднанні з вимірюванням рівня естрадіолу) слід індивідуально підбирати подальший режим лікування пацієнтки, причому кожне збільшення дози не повинно перевищувати 150 МО. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 450 МО. Загалом, тривалість лікування не повинна перевищувати 20 днів.

При застосуванні протоколів без десенсибілізації терапію ХуМоГом слід розпочинати на 2-й або 3-й день менструального циклу. Рекомендується застосовувати те ж саме дозування і схему введення, що і для протоколів із застосуванням агоністів ГнРГ для десенсибілізації.

Досягнувши оптимальної реакції для завершення фолікулярного дозрівання і підготовки до вивільнення ооцитів, слід провести одну ін'єкцію 10000 МО лХГ. Пацієнтка має перебувати під пильним медичним контролем протягом щонайменше 2 тижнів після введення лХГ. Якщо спостерігається надмірна реакція на застосування препарату, курс лікування слід припинити і не вводити лХГ. Пацієнтка повинна використовувати негормональні контрацептиви або відмовитися від статевих стосунків до початку наступної менструальної кровотечі.

Чоловіки.

Після нормалізації рівня тестостерону за рахунок введення відповідної дози лХГ (наприклад, від 1500 до 5000 МО 3 рази на тиждень) протягом 4-6 місяців ХуМоГ слід вводити 3 рази на тиждень у дозі від 75 до 150 МО у поєднанні із введенням лХГ у рекомендованій дозі 1500 МО 3 рази на тиждень. Комбіноване лікування повинно тривати не менше 3-4 місяців до настання поліпшення сперматогенезу. Якщо у пацієнта протягом цього періоду не спостерігається реакції на лікування, потрібно подальше проведення комбінованої терапії до

досягнення сперматогенезу. Сучасні клінічні дані показують, що для досягнення сперматогенезу необхідний 18-місячний курс лікування.

Діти.

Препарат не застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Лікування із застосуванням лМГ може призводити до гіперстимуляції яєчників, що у більшості випадків стає клінічно значущим лише тоді, коли вводиться лХГ для ініціації овуляції.

При легкому ступені гіперстимуляції (ступінь I), що супроводжується незначним збільшенням яєчників (розмір яєчників 5-7 см), надмірною секрецією стероїдних гормонів і проблемами в абдомінальній ділянці, специфічне лікування не потрібне. Проте пацієнтка повинна бути поінформована про це і перебувати під пильним медичним контролем. При гіперстимуляції (ступінь II), що супроводжується кістами яєчників (розмір яєчників 8-10 см), абдомінальними симптомами, нудотою і блюванням, показані клінічний моніторинг і симптоматичне лікування або, при необхідності, внутрішньовенне введення кровозамінників з високою гемоконцентрацією. При гіперстимуляції тяжкого ступеня (ступінь III), що супроводжується великими кістами яєчників (розмір яєчників > 10 см), асцитами, гідротораксом, абдомінальним розтягненням, задишкою, утримуванням солей, згущенням крові, підвищеною в'язкістю крові, підвищеною агрегацією тромбоцитів з небезпекою розвитку тромбоемболії, обов'язкова госпіталізація пацієнтки, оскільки в таких випадках можуть розвинутися загрозові для життя стани, що потребують інтенсивного медичного втручання.

Побічні реакції.

Небажані реакції оцінювалися за такою частотою: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$).

З боку травного тракту: поширені – нудота, здуття живота, абдомінальний біль, блювання.

З боку імунної системи: дуже рідко поширені – гіперчутливість.

З боку нервової системи: поширені – головний біль.

З боку репродуктивної системи: поширені – легкій, помірний та тяжкий синдром гіперстимуляції яєчників, біль у ділянці таза.

З боку шкіри: поширені – висипання.

Загальні порушення: дуже поширені – реакції і біль у місці ін'єкції; поширені – грипоподібні симптоми, висип на шкірі; непоширені – гарячка.

| | |
|--|-------------------------------------|
| Непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) | Дуже рідко поширені ($< 1/10000$) |
| Пропасниця | Гіперчутливість |

Реакції у місці ін'єкції спостерігалися у 55-60 % пацієнтів. Приблизно у 12 % випадків реакції оцінювалися як тяжкі. У більшості випадків подібні реакції спостерігалися після підшкірного введення. Після внутрішньом'язового введення реакції у місці ін'єкції спостерігалися майже в 13 % пацієнтів.

При лікуванні ХуМоГом спостерігалися поодинокі випадки анафілактичних реакцій.

У поодиноких випадках при тривалому застосуванні препарату можливе утворення антитіл, що призводить до неефективності проведеної терапії.

У випадках оваріальної гіперстимуляції застосування гонадотропінів призводило до поодиноких випадків тромбоемболічних ускладнень і перекручення яєчників. Крім того, при вираженій гіперстимуляції яєчників можуть спостерігатися асцит, гідроторакс, олігурія, артеріальна гіпотензія. Це може призводити до утворення кіст яєчників великих розмірів.

Вагітність, що настала внаслідок лікування безпліддя із застосуванням гонадотропінів, таких як ХуМоГ, частіше може завершитися спонтанним абортom, ніж нормальною вагітністю.

Чоловіки: при застосуванні гонадотропінів повідомлялося про випадки гінекомастії, акне і збільшення маси тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Не заморожувати.

Відтворений розчин слід використовувати одразу ж після приготування.

Невикористаний розчин викидати.

Упаковка.

1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 ампулою з розчинником по 1 мл (розчин натрію хлориду 0,9 %) у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ПЛОТ NO: К-27, ЧАСТИНИ К-27 ТА К-27/1, АНАНД НАГАР, СЕЛО ДЖАМБІВІЛІ,
ЕДШИНАЛ МІДС., АМБЕРНАТ (I) – 421506

Талука: МІСТО АМБАРНАТ, Район: ТХАНЕ - ЗОНА 6, Індія.

Заявник.

Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед.

Місцезнаходження заявника.

17 поверх, Хоехст Хаус, Наріман Поїнт, Мумбаї – 400021, Індія.