

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕНОПУР®

Торговое наименование: Менопур®

Международное непатентованное или группировочное наименование: менотропины

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

Состав:

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующие вещества: менотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин высокоочищенный, чМГ) 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 20 мг, полисорбат-20 0,1 мг, натрия гидроксид 0,0008 мг - 0,003 мг, хлористоводородная кислота 0 мг - 0,0005 мг.

1 ампула с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида) содержит:

натрия хлорид 9 мг, хлористоводородная кислота разведенная 10% 0,007 мг - 0,02 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Леофилизат: белая или почти белая леофилизированная масса.

Растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Код АТХ: G03GA02

PROVED BY S CD TEJSC

Фармакологические свойства

XPFR T / 03.09.2018

Фармакодинамика

LICANT/DATA_ 03.09.2018

Действующим веществом препарата Менопур® является человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) высокой степени очистки, получаемый из мочи женщин в период постменопаузы. Препарат содержит фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Органами-мишенями для гормонального эффекта чМГ у женщин являются яичники. чМГ стимулирует гаметогенез и синтез половых гормонов.

ФСГ является ключевым фактором роста и развития фолликулов на стадии раннего фолликулогенеза. ЛГ играет важную роль в продукции половых гормонов яичниками и вовлечен в физиологические процессы, приводящие к развитию полноценного преовуляторного фолликула. Стимуляция фолликулярного роста под действием ФСГ, в случае полного отсутствия ЛГ, завершается патологическим развитием фолликула, ассоциированным с низкой концентрацией эстрадиола и неспособностью к лютеинизации неовулирующего фолликула в ответ на нормальный овуляторный стимул.

Принимая во внимание действие ЛГ, заключающееся в усилении синтеза половых гормонов, применение препарата Менопур® в циклах ЭКО/ИКСИ связано с более высокой концентрацией эстрадиола в плазме крови, чем при применении препаратов рекомбинантного ФСГ. Данный аспект следует учитывать при контроле ответа на применение препарата по динамике изменения концентрации эстрадиола. Различия в концентрации эстрадиола в протоколах при применении низких доз препарата для индукции овуляции у пациенток с ановуляторным циклом не обнаружены.

Органами-мишенями для гормонального эффекта чМГ у мужчин являются яички. В яичках ФСГ индуцирует созревание клеток Сертоли, что преимущественно оказывает влияние на деление клеток извитых канальцев и развитие сперматозоидов. При этом необходима высокая внутритестикулярная концентрация андрогенов, которая достигается предшествующей терапией хорионическим гонадотропином человека (чХГ).

Фармакокинетика

Был установлен фармакокинетический профиль ФСГ, входящего в состав препарата Менопур®.

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация (C_{max}) ФСГ в плазме крови достигается в течение 7 ч после подкожного (п/к) или внутримышечного (в/м) введения. Объем распределения, определяемый у здоровых женщин-добровольцев со сниженным количеством рецепторов, после введения повторных доз 150 МЕ в течение 7 дней составляет $8,9 \pm 3,5$ МЕ/л.

Выведение

Период полувыведения при повторном подкожном введении составляет 30 ± 11 ч, при повторном внутримышечном введении - 27 ± 9 ч. Выводится преимущественно почками.

Кривые зависимости концентрации ЛГ от времени указывают на увеличение концентрации ЛГ после введения препарата Менопур®, однако для фармакокинетического анализа полученных данных недостаточно.

Изучение фармакокинетических свойств препарата Менопур® у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

PROVED BY S CD TEJSC

XPGR T / 03.09.2018

LICANT/DATA_ 03.09.2018

Показания к применению

У женщин:

- ановуляция (включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) при неэффективности терапии кломифеном);
- контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении следующих вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона (ЭКО/ПЭ), перенос гамет в маточную трубу (ГИФТ) и интрацитоплазматическая инъекция спермы (ИКСИ).

У мужчин:

- стимуляция сперматогенеза при азооспермии или олигоастеноспермии, обусловленными первичным или вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом (в сочетании с препаратами чХГ).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и растворителя;

- опухоли гипофиза и гипоталамуса;
- детский возраст до 18 лет;
- нарушение функции печени или почек.

У женщин:

- рак яичников, матки или молочной железы;
- беременность и период грудного вскармливания;
- вагинальное кровотечение неясной этиологии;
- наличие кист или увеличение размера яичников, не связанных с СПКЯ;
- первичная недостаточность функции яичников;
- аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью;
- миома матки, несовместимая с беременностью.

У мужчин:

- рак предстательной железы;
- опухоль яичек;
- первичная недостаточность функции яичек.

PROVED BY SCD TEJSC

XPR T, 03.09.2018.

...LICANT/DATA_ 03.09.2018

С осторожностью

У женщин – наличие факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, тромбофилия); заболевания маточных труб в анамнезе (см. раздел “Особые указания”).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Менопур® противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Менопур® вводится в/м или п/к после растворения лиофилизата во входящем в комплект растворителе.

Лечение препаратом Менопур® следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия.

Доза препарата, описанная ниже, является одинаковой как для п/к, так и для в/м способа введения. Установлено, что яичники неодинаково реагируют на введение гонадотропинов. По этой причине невозможно разработать универсальную схему дозирования. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции яичников. Препарат Менопур® применяют в виде монотерапии или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии зависят от применяемой схемы лечения.

У женщин:

Ановуляция (включая СПКЯ)

Целью лечения препаратом Менопур® является развитие одного зрелого фолликула, из которого после введения препаратов хорионического гонадотропина (чХГ) выйдет ооцит. Лечение обычно начинают в первые 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза препарата Менопур® составляет 75–150 МЕ в сутки в течение не менее 7

дней. Дальнейшую схему лечения подбирают после мониторинга ответа яичников на проводимую терапию на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови. При отсутствии реакции яичников доза увеличивается на 37,5 МЕ (одно введение) не чаще 1 раза в неделю, каждое последующее повышение не должно превышать 75 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 225 МЕ. Если терапевтический ответ не достигнут в течение 4 недель, следует прекратить лечение и начать новый цикл с более высоких начальных доз.

При достижении адекватного ответа яичников на следующий день после последней инъекции препарата Менопур® однократно вводят 5000-10000 МЕ чХГ для индукции овуляции. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения чХГ и на следующий день после введения. В качестве альтернативного метода возможно проведение внутриматочной инсеминации. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее 2 недель после введения чХГ. При чрезмерной реакции яичников на введение препарата Менопур® курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

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

ХРГРТ, 03.09.2018.
LICANT/DATA_ 03.09.2018

Согласно протоколу применения агонистов ГнРГ в соответствии с принципом обратной связи, лечение препаратом Менопур® следует назначать примерно через 2 недели после начала лечения агонистами ГнРГ. Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, введение препарата Менопур® следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла совместно с антагонистами ГнРГ. Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Менопур® составляет 150-225 МЕ в течение не менее 5 первых дней лечения. Дальнейшую схему лечения подбирают после мониторинга ответа яичников на проводимую терапию на основании результатов УЗИ в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови. Рекомендуемая повышающая доза не должна превышать 150 МЕ. Максимальная суточная доза препарата Менопур® не должна превышать 450 МЕ. Общая продолжительность терапии не должна превышать 20 дней.

При достижении оптимальной реакции яичников после последней инъекции препарата Менопур® назначается одна инъекция чХГ в дозе 10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликулов и индукции выхода ооцита. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее 2 недель после введения чХГ. При чрезмерной реакции яичников на введение препарата Менопур® курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

У мужчин:

У мужчин для стимуляции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме препарат Менопур® рекомендуется применять в дозе от 75 МЕ до 150 МЕ 3 раза в неделю вместе с инъекциями чХГ в дозе 1500 МЕ 3 раза в неделю, если предшествующая терапия препаратами чХГ (введение 1500-5000 МЕ чХГ 3 раза в неделю) на протяжении 4-6 месяцев привела к нормализации концентрации тестостерона в плазме крови. Лечение по

этой схеме следует продолжать не менее 4 месяцев до улучшения сперматогенеза. При отсутствии положительного эффекта в течение этого времени комбинированная терапия может быть продолжена до получения положительного результата терапии. Согласно исследованиям, для улучшения сперматогенеза может понадобиться не менее 18 месяцев лечения.

Рекомендации по приготовлению раствора

Раствор для инъекции должен быть приготовлен непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя. Не рекомендуется растворять в 1 мл прилагаемого растворителя более 3 флаконов с лиофилизатом.

Общие указания

Следует избегать встряхивания. В случае помутнения или наличия частиц в растворе его использовать нельзя!

Применение в особых клинических группах

Нарушение функции печени или почек

Клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводились.

Дети до 18 лет

Показания к применению препарата Менопур® у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

PROVERB и T-166
XPR T, 03.09.2018
...ICANT/DATA_ 03.09.2018

Побочное действие

Частота побочных эффектов: часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют, зарегистрированы в период пострегистрационного применения препарата).

Наиболее серьезными и частыми побочными реакциями, выявленными при применении препарата Менопур® в клинических исследованиях с частотой до 5%, были синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), боль в животе, головная боль, вздутие живота и боль в месте инъекции. Основные побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного применения, приведены ниже в таблице.

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100)	Редко ($\geq 1/10000$, <1/1000)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				Местные или общие аллергические реакции, в т.ч. анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение		
Нарушения со стороны органа				Преходящая слепота, диплопия, мириаз,

зрения				скотома, фотопсия, преходящее помутнение стекловидного тела, снижение четкости зрения
Нарушения со стороны сосудов		Приливы жара		Тромбоэмболические явления
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, вздутие живота, тошнота, увеличение живота в объеме	Рвота, дискомфорт в животе, диарея PROVED BY S CD TEJSC XPR T, 03.09.2018. LICANT/DATA_ 03.09.2018		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Угревая сыпь, кожные высыпания	Кожный зуд, крапивница
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				Боль в суставах, боль в спине и шее, боль в конечностях
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	СГЯ*, тазовая боль (боль в области придатков матки); у мужчин - гинекомастия	Кисты яичников, боль и дискомфорт в молочных железах, нагрубание и отечность молочных желез, боль в сосках	Скопление жидкости в полости таза	Перекрут яичника
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль в месте инъекции	Повышенная утомляемость		Гипертермия в месте введения, недомогание

Лабораторные и инструментальные данные				Увеличение массы тела
--	--	--	--	-----------------------

* При применении препарата Менопур® в клинических исследованиях отмечались связанные с развитием СГЯ нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как вздутие и дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея. В случаях тяжелого СГЯ в качестве редких осложнений возможно развитие асцита и скопления жидкости в полости таза, экссудативного плеврита, одышки, олигурии, тромбоэмболических осложнений и перекрута яичника.

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 при приеме препарата Менопур® неизвестны, однако в таких ситуациях следует ожидать развитие СГЯ.

Подробнее см. раздел “Особые указания”.

PROVED BY SC TEST
XPR T, 03.09.2018

...ICANT/DATA_ Mux 03.09.2018

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование лекарственных взаимодействий препарата Менопур® не проводилось.

Одновременное применение препарата Менопур® с кломифеном может усилить стимуляцию роста фолликулов, несмотря на отсутствие клинических данных о совместном применении этих препаратов. Совместное применение с агонистами ГнРГ может потребовать увеличения дозы препарата Менопур® для достижения оптимальной реакции яичников.

Препарат не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

Особые указания

Препарат Менопур® обладает выраженной гонадотропной активностью, в связи с чем при приеме препарата могут развиваться побочные явления разной степени тяжести. Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения бесплодия!

Применение гонадотропинов требует присутствия квалифицированного медицинского персонала, а также соответствующего оборудования. Перед назначением препарата Менопур® и в процессе лечения следует контролировать состояние яичников (УЗИ и концентрация эстрадиола в плазме крови). Необходимо применять препарат в наиболее низкой эффективной дозе, отвечающей целям лечения.

Первая инъекция препарата должна выполняться под непосредственным наблюдением врача.

Женщины

Перед началом применения препарата Менопур® рекомендуется проведение диагностики причин бесплодия как у женщины, так и у ее партнера, а также установить возможные противопоказания к беременности. Перед началом лечения необходимо провести

обследование женщин на наличие гипотиреоза, недостаточности надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамуса и гипофиза, при необходимости назначают соответствующее лечение.

Проведение контролируемой стимуляции роста фолликулов, вне зависимости от показания к применению у женщин, может привести к увеличению яичников с развитием их гиперстимуляции.

При соблюдении режима дозирования и способа введения препарата в сочетании с мониторингом проводимой терапии возможно минимизировать риск возникновения вышеуказанных реакций.

Оценка развития фолликула должна проводиться врачом, имеющим соответствующий опыт.

PROVED BY S CO TEJSC

XPRTI, 03.08.2018

Синдром гиперстимуляции яичников

APPLICANT/DATA_ 03.09.2018

СГЯ – синдром, отличный от неосложненного увеличения яичников, проявления которого зависят от степени тяжести. Он включает в себя значительное увеличение яичников, высокую концентрацию эстрогенов в плазме крови, а также увеличение проницаемости сосудов, что может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардальной полости.

В тяжелых случаях СГЯ возможны 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 клиническом обследовании возможно выявление гиповолемии, гемоконцентрации, электролитных нарушений, асцита, гемоперитонеума, экссудативного плеврита, гидроторакса, острого респираторного дистресс-синдрома и тромбоэмболических осложнений.

Чрезмерная реакция яичников на введение гонадотропинов редко приводит к развитию СГЯ, если не вводится чХГ с целью стимуляции овуляции. Поэтому в случае гиперстимуляции яичников не следует вводить чХГ, а пациентку следует предупредить о необходимости воздерживаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции не менее 4 дней. СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 ч до нескольких дней), становясь серьезным медицинским осложнением, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентками, по крайней мере, в течение не менее 2-х недель после введения чХГ.

Соблюдение рекомендованных доз препарата Менопур[®], 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 тяжелой и затяжной при развитии беременности. Чаще всего СГЯ развивается после прекращения лечения гонадотропинами и достигает максимума тяжести через 7-10 дней после окончания лечения. Обычно СГЯ проходит спонтанно после начала менструации.

При развитии СГЯ тяжелой степени лечение прекращают, пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

Развитие СГЯ более характерно для пациенток с СПКЯ.

Многоплодная беременность

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

При применении менотропинов многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии. Отмечается наиболее высокая частота рождения двойни. Для уменьшения риска многоплодной беременности рекомендуется тщательный мониторинг ответа яичников на стимуляцию.

В случае проведения ВРТ 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 и преждевременных родов при беременности, наступившей после лечения препаратом Менопур®, выше, чем у здоровых женщин.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеваниями маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность внематочной беременности после ЭКО составляет 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, неоднократно получавших препараты для лечения бесплодия. В настоящее время не установлено, увеличивает ли лечение гонадотропинами исходный риск этих опухолей у женщин с бесплодием.

Врожденные пороки развития

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, такими как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (ИМТ > 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 быть сопоставлена с возможным риском. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Мужчины

Применение препарата Менопур® у мужчин с высокой концентрацией в крови ФСГ неэффективно. Для оценки эффективности лечения проводят анализ спермы через 4-6 месяцев после начала лечения.

Препарат Менопур® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе препарата, то есть по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния менотропинов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Маловероятно, что препарат Менопур®

PROVED BY SCS, TEISS
XPRTI, 03.09.2018
ICANT/DATA - 03.09.2018

оказывает отрицательное воздействие на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

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

Флакон с лиофилизатом: по 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ во флакон бесцветного стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышкой типа «флип-офф».

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

По 5 флаконов с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в контурную ячейковую упаковку. Одна или две ячейковые упаковки с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат: 2 года.

Растворитель: 3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

PROVED BY S CD TEJSC

XPGR T, 03.09.2018

...ICANT/DATA_ Мир 03.09.2018

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка)

Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Ферринг-Лечива, а. с.,

Ке Скале 455, 252 42 Вестец у Праги (ареал спол. ЕЦП, а. с.) Чешская Республика.

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: + 7 (495) 287-0343.

Факс: +7 (495) 287-0342.

PROVED BY S CD TEJSC

XP RT, *dd 03.09.2018*

APPLICANT/DATA_ *Mux 03.09.2018*