МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012199/01- 240317
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕНОГОН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Меногон®

Международное непатентованное или группировочное наименование: менотропины

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

Состав:
1 ампула лиофилизата содержит:
Действующие вещества: менотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин, чМГ) - 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 5 мг, натрия гидроксид 0-0,014 мг.
1 ампула растворителя (0,9 % раствор натрия хлорида) содержит: натрия хлорид 9 мг, хлористоводородная кислота разведенная 10% 0,007 мг - 0,02 мг, вода для инъекций 995,4 мг.

Описание: лиофилизат: лиофилизированная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Код АТХ: G03GA02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Действующим веществом препарата Меногон® является человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ), получаемый из мочи женщин в постменопаузе. Препарат содержит фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ).
Органами-мишенями для гормонального эффекта чМГ у женщин являются яичники, а у мужчин - яички. ЧМГ стимулирует гаметогенез и синтез половых гормонов.
За счет действия ФСГ чМГ индуцирует рост фолликулов в яичниках и стимулирует их развитие. ФСГ повышает синтез эстрадиола в гранулезных клетках посредством образования ароматических производных андрогенов, секретируемых тека-клетками под воздействием ЛГ.
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 при помощи предшествующей терапии человеческим хорионическим гонадотропином (чХГ).
чМГ не эффективен при пероральном приеме, поэтому препарат вводят внутримышечно (в/м) или подкожно (п/к).

Фармакокинетика

Фармакокинетика препарата Меногон® при в/м и п/к введении изучалась отдельно для каждого компонента препарата.

Был установлен фармакокинетический профиль ФСГ, входящего в состав препарата.

Максимальная концентрация (C_{max}) ФСГ в плазме крови достигается через 6-48 ч после в/м введения и через 6-36 ч после п/к введения.

Биодоступность препарата Меногон® при п/к введении выше, чем при в/м. Значения фармакокинетических показателей ФСГ, полученные после в/м и п/к введения в дозе 300 МЕ, составили:

в/м введение: C_{max} = 4,15 мМЕ/мл, время достижения максимальной концентрации (t_{max}) = 18 ч, площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$) = 320,1 мМЕ/мл·ч;

п/к введение: C_{max} = 5,62 мМЕ/мл, t_{max}= 12 ч, $AUC_{0-\infty}$ = 385,2 мМЕ/мл·ч.

Выводится преимущественно почками. Период полувыведения составляет 56 ч (в/м введение) и 51 ч (п/к введение).

Особые группы пациентов

Нарушения функции печени или почек

Изучение фармакокинетики препарата Меногон® у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

Показания к применению

У женщин:

• ановуляция (включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ);

• контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), например, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)/перенос эмбриона, внутрицитоплазматическое введение сперматозоидов.

У мужчин:

• нарушение сперматогенеза, обусловленное гипогонадотропным гипогонадизмом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и растворителя;
- детский возраст до 18 лет;
- нарушение функции печени или почек;

У женщин:

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

У мужчин:

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

При наличии в анамнезе заболеваний щитовидной железы и надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, соответствующее лечение должно быть проведено до начала терапии чМГ.

С осторожностью

У женщин – наличие факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2), тромбофилия); заболеваниях маточных труб в анамнезе (см. Раздел «Особые указания»).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат Меногон® предназначен для п/к или в/м введения после растворения лиофилизата во входящем в комплект растворителе.

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

Продолжительность применения препарата зависит от показаний к применению.

Дозы препарата, описанные ниже, являются одинаковыми 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. У женщин дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от реакции яичников. Препарат Меногон® 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.

Ановуляция (включая СПКЯ)

Применение препарата Меногон® следует начинать в течение первых 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза 75-150 МЕ/сут применяется 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. Рекомендуемый интервал для повышения дозы должен составлять не менее 7 дней. Рекомендуемая повышающая доза 37,5 МЕ (одно введение), каждое последующее повышение не должно превышать 75 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 225 МЕ. Если терапевтический эффект не достигнут в течение 4 недель лечения, инъекции препарата Меногон® прекращают, а затем начинают новый цикл с более высокой дозы препарата.

При достижении адекватного ответа яичников на следующий день после последней инъекции препарата Меногон® однократно вводят 5000-10000 МЕ чХГ для индукции овуляции. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения чХГ и на следующий день 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 Меногон®, 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

Согласно протоколу применения агонистов ГнРГ по принципу обратной связи, лечение препаратом Меногон® рекомендуется начинать через 2 недели после начала применения агонистов ГнРГ.

Согласно протоколу применения антагонистов ГнРГ по принципу обратной связи, лечение препаратом Меногон® начинают на 2 или 3 день менструального цикла.
На протяжении не менее 5 дней вводят по 150-225 МЕ препарата Меногон® ежедневно. Дальнейшую схему лечения подбирают индивидуально 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 не должна превышать 450 МЕ. Общая продолжительность терапии не должна превышать 20 дней.
При достижении оптимальной реакции яичников после последней инъекции препарата Меногон®, 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 Меногон® курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.
Гипогонадотропный гипогонадизм
У мужчин для стимуляции сперматогенеза препарат Меногон® 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.
Способ применения препарата
Рекомендации по приготовлению раствора для внутримышечного и подкожного введения: раствор 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 случаях
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 Меногон® у детей в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Побочное действие
Частота нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до <1/10), нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

Системно-органный класс	*Очень часто*	*Часто*	*Нечасто*	*Редко*	*Очень редко*
Нарушения со стороны иммунной системы					Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны		Головная боль			

нервной системы					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, боль в животе, рвота			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь			
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Синдром гиперстимуляции яичников			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции и боль в месте введения*	Гриппоподобные симптомы	Повышение температуры тела		

* Реакции в месте введения наблюдались у 55–60% пациентов в клинических исследованиях местной переносимости. Около 12% реакций были оценены как серьезные. В большинстве случаев реакции развивались при подкожном введении препарата. По данным исследования, примерно у 13% пациентов наблюдались реакции при в/м введении препарата.

При применении препарата были отмечены случаи анафилактических реакций.

При гиперстимуляции яичников наблюдались случаи тромбоэмболических нарушений и перекрута яичников.

Вероятность самопроизвольного аборта при беременности, наступившей в результате лечения гонадотропинами, выше, чем при беременности у здоровой женщины.

У мужчин при лечении препаратом Меногон® были отмечены случаи гинекомастии, акне и увеличения массы тела.

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

Лечение препаратом Меногон® может приводить к гиперстимуляции яичников, которая становится клинически значимой только после введения чХГ для индукции овуляции.

- гиперстимуляция I степени, легкая: сопровождается незначительным увеличением размеров яичников (до 5-7 см), повышением концентрации половых гормонов и болью в животе. Лечения не требует, пациентку следует проинформировать о ее состоянии и тщательно наблюдать.
- гиперстимуляция II степени: кисты яичников размерами до 8-10 см сопровождаются абдоминальными симптомами, тошнотой и рвотой. Требуется госпитализация и симптоматическое лечение, включающее внутривенные инфузии растворов для поддержания объема циркулирующей жидкости (ОЦК) в случае повышения концентрации гемоглобина.
- гиперстимуляция III степени: кисты яичников размером более 10 см, асцит, гидроторакс, увеличение и боль в животе, одышка, задержка натрия, увеличение концентрации гемоглобина в крови и повышение ее вязкости, сопровождающееся усилением адгезии тромбоцитов с опасностью тромбоэмболии. Требуется обязательная госпитализация и симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования лекарственных взаимодействий препарата Меногон® не проводились. Одновременное применение препарата Меногон® с кломифеном может усилить стимуляцию роста фолликулов.
Совместное применение с агонистами ГнРГ может потребовать увеличения дозы препарата Меногон® для достижения оптимальной реакции яичников.
Препарат не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

Особые указания
Препарат Меногон® обладает выраженной гонадотропной активностью, в связи с чем при его применении могут развиваться нежелательные реакции разной степени тяжести. Лечение должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения бесплодия!
Лечение гонадотропинами требует присутствия квалифицированного медицинского персонала, а также соответствующего оборудования. В процессе лечения бесплодия у женщин следует регулярно контролировать функциональное состояние яичников (УЗИ и концентрация эстрадиола в плазме крови). Реакция на введение ФСГ у пациентов широко варьирует, причем в некоторых случаях ответ на проводимую терапию очень слабый. Необходимо применять препарат в наиболее низкой эффективной дозе, отвечающей целям лечения.
Первое введение препарата Меногон® проводят под непосредственным наблюдением врача.
Женщины
Перед началом применения препарата Меногон® рекомендуется проведение диагностики бесплодия как у женщины, так и у ее партнера, а также установление возможных противопоказаний к беременности. Также проводят обследование на наличие гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, с последующим назначением соответствующего лечения при необходимости.
При стимуляции роста фолликулов для лечения ановуляторного бесплодия или проведения ВРТ может наблюдаться увеличение яичников с развитием 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.
Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)
СГЯ – синдром, отличный от неосложненного увеличения яичников, проявляется более выраженной степенью тяжести. Он включает в себя значительное увеличение яичников, высокую концентрацию эстрогенов в плазме крови, а также увеличение проницаемости сосудов. Последнее может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардиальной полостях.
При СГЯ тяжелой степени наблюдаются следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, одышка, олигурия и желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту и диарею. При клиническом обследовании могут быть выявлены гиповолемия, гемоконцентрация, электролитные нарушения, асцит, гемоперитонеум, плевральный выпот, гидроторакс, острый респираторный дистресс синдром и тромбоэмболические осложнения.
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. В связи с вышеизложенным, пациентки должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2-х недель после введения чХГ.

Соблюдение рекомендованных доз препарата Меногон®, режима введения и тщательный контроль терапии может свести к минимуму случаи гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. При проведении ВРТ аспирация содержимого всех фолликулов до наступления овуляции может снизить риск развития СГЯ.

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

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

Развитие СГЯ более характерно для пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Многоплодная беременность

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

При применении менотропинов многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии. Для минимизации риска многоплодной беременности рекомендуется проводить тщательный мониторинг реакции яичников.

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 преждевременных родов и самопроизвольных абортов у пациенток, прошедших ВРТ или стимуляцию роста фолликулов и индукцию овуляции, выше, чем у здоровых женщин.

Эктопическая беременность

При заболеваниях маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, у женщин имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность 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, которые подверглись нескольким схемам введения препаратов для лечения бесплодия. Пока 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, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2) или тромбофилия, могут иметь повышенный риск венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений во время или после лечения гонадотропинами. В таких случаях необходимо оценить соотношение польза/риск. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Мужчины

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

Применение препарата Меногон® может привести к положительным результатам допинг-тестов.
Использование препарата Меногон® в качестве допинга может быть опасно для здоровья.
Препарат Меногон® практически не содержит натрий (менее 1 ммоль (23 мг) на дозу).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исследования влияния препарата Меногон® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Меногон® не оказывает отрицательного воздействия 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.
Ампула с лиофилизатом
По 75 МЕ ФСГ + 75 МЕ ЛГ лиофилизата в ампулу вместимостью 2 мл из бесцветного стекла типа I с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.
Ампула с растворителем
По 1 мл растворителя в ампулу вместимостью 1 мл из бесцветного стекла типа I с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.
По 5 ампул с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в пластиковом поддоне. 1 поддон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
По 5 ампул с лиофилизатом и 5 ампул с растворителем в пластиковом поддоне. 2 поддона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.
На картонную пачку возможно нанесение стикера(ов) для контроля первого вскрытия.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.
Приготовленный раствор хранить не более 28 дней при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
По рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:
Ферринг ГмбХ, Германия.

Производитель:
лиофилизат: Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия.
растворитель: Хаупт Фарма Вюлфинг ГмбХ, Бетельнер Ландштрассе 18, 31028 Гронау/Лейне, Германия или Зентива, к.с., У кабеловни, 130, (U Kabelovny 130) 102 37, Прага 10 - Долни Мехолупы, Чехия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка):
1. Ферринг Интернешнл Сентер С.А., Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре, Швейцария, или

2. Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия, или
3. ООО «Изварино Фарма», 142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу:
115054, г. Москва, Космодамианская наб, д. 52, стр. 4.
Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз» Д.Д. Эксузян