

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА
ХуМоГ**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ХуМоГ

Группировочное наименование: менотропины

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

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: менотропины: лютеинизирующий гормон (ЛГ) 75 МЕ и 150 МЕ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 75 МЕ и 150 МЕ;

вспомогательные вещества: маннитол 30,0 мг, сахароза 10,0 мг, натрия гидрофосфат безводный 1,42 мг, метионин 0,2 мг, полисорбат 20 (твин-20) 0,2 мг, фосфорная кислота q.s., натрия гидроксид q.s.

1 ампула с растворителем содержит:

натрия хлорид 9,0 мг, вода до 1 мл.

Описание: лиофилизированная масса или порошок белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Половые гормоны и модуляторы половой системы; гонадотропины и другие стимуляторы овуляции; гонадотропины.

Код АТХ: G03GA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат содержит человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) высокой степени очистки, который получают из мочи женщин в постменопаузе. Препарат обладает биологической активностью ФСГ и ЛГ. Соотношение биологической активности ФСГ и ЛГ составляет примерно 1:1 и достигается за счет добавления человеческого хорионического гонадотропина чХГ высокой степени очистки, который получают из мочи беременных женщин.

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 менотропинов 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 чХГ.

Фармакокинетика

Биологическая эффективность чМГ в основном обусловлена фолликулостимулирующим компонентом. Фармакокинетические свойства чМГ при внутримышечном и подкожном введении имеют высокую индивидуальную вариабельность.

Абсорбция и распределение

По данным исследований, проведенных для менотропинов, после однократного подкожного и внутримышечного введения препарата в дозе 300 МЕ время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (T_{max}) составляет 22 и 19 часов, соответственно.

Биодоступность препарата при подкожном введении выше, чем при внутримышечном введении.

Элиминация

Выводится преимущественно почками. Период полувыведения при однократном введении менотропинов (300 МЕ по ФСГ) составляет приблизительно 45 часов при внутримышечном введении и 40 часов при подкожном введении.

Почечная недостаточность

Изучение фармакокинетических свойств менотропинов у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Печеночная недостаточность

Изучение фармакокинетических свойств менотропинов у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

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;
- нарушение функции печени или почек.

У женщин:

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

У мужчин:

- рак предстательной железы;

- опухоль яичка;
- первичная недостаточность функции яичек.

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.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат ХуМоГ вводят в/м или п/к после растворения лиофилизата во входящем в комплект растворителе.

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

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. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции яичников. Необходима периодическая смена места введения препарата.

Препарат ХуМоГ 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 при неэффективности терапии кломифеном)

Целью лечения препаратом ХуМоГ является развитие одного зрелого фолликула, из которого после введения препаратов чХГ выйдет ооцит.

Лечение препаратом ХуМоГ обычно начинают в первые 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза составляет 75-150 МЕ/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 эффект не достигнут в течение 4 недель, следует прекратить лечение и начать новый цикл с более высокой начальной дозы препарата.

При наличии адекватного ответа яичников на следующий день после последней инъекции препарата ХуМоГ 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 ХуМоГ, курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ, а 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 в соответствии с принципом обратной связи, лечение препаратом ХуМоГ следует начинать примерно через 2 недели после начала терапии агонистами ГнРГ.

В протоколе стимуляции овуляции с применением антагонистов ГнРГ введение препарата ХуМоГ следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла. Рекомендуются начальная доза препарата ХуМоГ составляет 150-225 МЕ/сут ежедневно в течение не менее 5 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. Рекомендуются повышающая доза не должна превышать 150 МЕ. Максимальная суточная доза не должна превышать 450 МЕ. Общая продолжительность терапии не должна превышать 20 дней.

При достижении оптимальной реакции яичников после последней инъекции препарата ХуМоГ назначается одна инъекция чХГ в дозе 10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликула и индукции выхода ооцита. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее 2 недель после введения чХГ в связи с возможным развитием синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

При чрезмерной реакции яичников на введение препарата ХуМоГ 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

При гипогонадотропном гипогонадизме

У мужчин для стимуляции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме препарат ХуМоГ 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 в дозе 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.

Применение в особых клинических случаях

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени или почек не проводились.

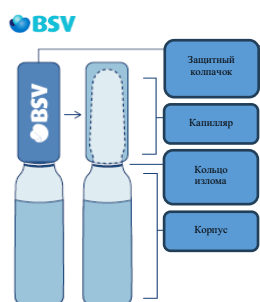
Дети до 18 лет: показания к применению препарата ХуМоГ у детей в возрасте до 18 лет отсутствуют.

Рекомендации по приготовлению раствора

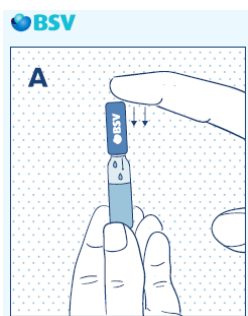
Раствор для инъекции должен быть приготовлен непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя. Допускается растворение не более 1 флакона лиофилизата в 1 ампуле прилагаемого растворителя.

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

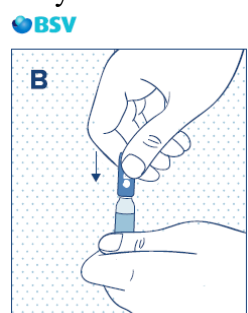
Руководство по вскрытию ампулы



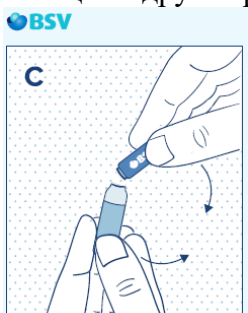
(рис.: структурные элементы ампулы)



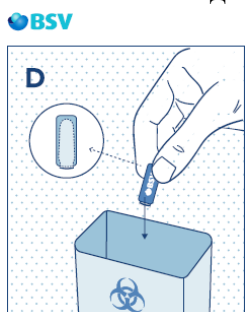
Удерживая ампулу в вертикальном положении, слегка постучите по защитному колпачку, закрывающему капилляр, чтобы все содержимое (жидкость) перетекло в нижнюю часть ампулы.



Одной рукой крепко удерживайте ампулу за нижнюю часть. Большим и указательным пальцами другой руки возьмитесь за защитный колпачок.



Сгибательным движением, прикладывая силу к колпачку, отломите его от корпуса ампулы.



Утилизируйте защитный колпачок с верхней частью ампулы.

Побочное действие

Наиболее серьезными и частыми нежелательными реакциями, выявленными при применении менотропинов в клинических исследованиях с частотой до 5 %, были СГЯ,

боль в животе, головная боль, вздутие живота и боль в месте инъекции.

Частота нежелательных реакций представлена в соответствии со следующей градацией: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\leq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно, зарегистрированы в период пострегистрационного применения препарата).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Системные аллергические реакции, такие как покраснение кожи и кожная сыпь, отек Квинке
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Гастроинтестинальный синдром, включая тошноту, рвоту, диарею, кишечную колику и вздутие живота, боль в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Акне (у мужчин)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень часто	Увеличение яичников и образование кист яичника
	Часто	Синдром гиперстимуляции яичников, гинекомастия (у мужчин)
	Редко	Перекрут яичника
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Боль, покраснение, кровоподтеки, припухлость и/или раздражение в месте инъекции

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Случаи передозировки при применении менотропинов неизвестны, однако в таких случаях следует ожидать развитие СГЯ (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование лекарственных взаимодействий чМГ не проводилось.

Совместное применение менотропинов с кломифеном может усилить стимуляцию роста фолликулов, несмотря на отсутствие клинических данных о совместном применении этих препаратов. При совместном применении с агонистами ГнРГ может потребоваться увеличение дозы менотропина для достижения оптимальной реакции яичников.

Менотропины не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Менотропины обладают выраженной гонадотропной активностью, в связи с чем при применении препарата могут развиваться побочные эффекты 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 началом применения менотропинов и в процессе лечения следует контролировать состояние яичников (УЗИ, определение концентрации эстрадиола в плазме крови). Препарат необходимо применять в наиболее низкой эффективной дозе, отвечающей целям лечения.

Первая инъекция препарата должна выполняться под непосредственным наблюдением врача.

Женщины

Перед началом применения менотропинов 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 женщины на наличие гипотиреоза, недостаточности надпочечников, гиперпролактинемии, опухоли гипоталамо-гипофизарной области и при необходимости провести 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.

СГЯ

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 воздерживаться от половых актов или использовать барьерные методы контрацепции не менее 4 дней. СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 часов до нескольких дней), становясь серьезным медицинским осложнением, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациенткой, по крайней мере, в течение 2-х недель после введения чХГ. Соблюдение рекомендованных доз менотропинов, 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 при развитии беременности. Чаще всего СГЯ развивается после прекращения лечения гонадотропинами и достигает максимума тяжести в течение 7-10 дней после окончания лечения. Обычно СГЯ проходит спонтанно после начала менструации.

При СГЯ средней тяжести и тяжелой степени пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

Развитие СГЯ более характерно у 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 бесплодия.

Осложнения беременности

Частота самопроизвольных абортов и преждевременных родов при беременности, наступившей после лечения менотропинами, 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 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 (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) 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 менотропинов у мужчин с высокой концентрацией ФСГ неэффективно. Для оценки эффективности лечения проводят анализ спермы через 4-6 месяцев после начала лечения.

Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований, особый вред для человека не выявлен. Исследования репродуктивной токсичности менотропинов не проводились, поскольку препарат не показан к применению при беременности или в послеродовом периоде. Менотропины содержат гормоны, секретируемые в организме человека, поэтому не обладает генотоксичностью.

Исследования канцерогенности не проводились, поскольку менотропины предназначены для краткосрочной терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния менотропинов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Маловероятно, что менотропины оказывают отрицательное воздействие на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 75 МЕ ЛГ + 75 МЕ ФСГ или 150 МЕ ЛГ + 150 МЕ ФСГ во флакон прозрачного бесцветного нейтрального стекла номинальным объемом 2 мл, укупоренный резиновой пробкой, алюминиевым колпачком и пластиковой крышечкой.

Растворитель - 1 мл в ампулу темного нейтрального стекла номинальным объемом 1 мл.

Один флакон с лиофилизатом и одну ампулу с растворителем с защитным колпачком упаковывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку, которую помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8° С, в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Растворитель хранить при температуре не выше 25° С.

Срок годности

3 года.

Срок годности растворителя 5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Держатель или владелец регистрационного удостоверения

Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед.

3-й Этаж, Либерти Тауэр, Плот № К-10, Бихаинд Релиабл Плаза, Калва Индастриал
Эстейт, Аироли, Нави Мумбаи, 400708, Махараштра, Индия.

Адрес места производства

Плот № К-27, Часть К-27 и К-27/1, Ананд Нагар, Джамбивили Вилладж, Эддишинел
М.И.Д.С., Амбернатх (Восток), Дист.-Тхане, штат Махараштра, Индия.

Представительство в России

119530, г. Москва, Очаковское Шоссе 34, Офис Б 502-2.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АО «Мединторг»

123103, Россия, г. Москва, проспект Маршала Жукова, д.74, корп. 2.

Тел./факс: (495) 921-25-15 (многоканальный).