

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТАХуМоГ

Регистрационный номер: ЛС-001964

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: Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Код АТХ: G03GA02

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Действующим веществом препарата ХуМоГ является человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ) высокой степени очистки, получаемый из мочи женщин в период постменопаузы. Препарат содержит ЛГ и ФСГ в соотношении 1:1.

Органами-мишенями для гормонального действия чМГ у женщин являются яичники, у мужчин - яички. ЧМГ стимулирует гаметогенез и синтез половых гормонов. ЧМГ стимулирует рост и созревание фолликулов в яичниках, повышает концентрацию эстрогенов, стимулирует пролиферацию эндометрия. Лечение обычно сочетается с

введением препаратов человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) для индукции окончательного созревания фолликулов и наступления овуляции.

У мужчин стимулирует сперматогенез (за счет активации синтеза белков, связывающих андрогены в семенных канальцах и клетках Сертоли), активирует выработку тестостерона.

Фармакокинетика

Был установлен фармакокинетический профиль ФСГ, входящего в состав чМГ.

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 при п/к введении и $8,5 \pm 3,2$ МЕ/л при в/м введении.

Выведение

Период полувыведения при повторном п/к введении составляет 30 ± 11 ч и 27 ± 9 ч при повторном в/м введении. Выводится преимущественно почками.

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

Изучение фармакокинетики чМГ у пациентов с нарушением функции печени и почек 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;
- детский возраст до 18 лет.

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;
- 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.

Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, введение препарата ХуМоГ следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла

совместно с антагонистами ГнРГ. Рекомендуемая 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. Рекомендуемая 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

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 ХуМоГ у детей и подростков 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!

Побочное действие

Частота побочных эффектов: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)</i>	<i>Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)</i>	<i>Очень редко ($< 1/10000$)</i>	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				Реакции гиперчувствительности	Местные или общие аллергические реакции, в т.ч. анафилактические реакции
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Головокружение			
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					Преходящая слепота, диплопия, мидриаз, скотома, фотопсия, преходящее помутнение стекловидного тела, снижение четкости зрения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Приливы жара			Тромбоэмболические явления
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Боль в животе, вздутие живота, тошнота, увеличение живота в объеме	Рвота, дискомфорт в животе, диарея			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Угревая сыпь, кожные высыпания		Кожный зуд, крапивница

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)</i>	<i>Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)</i>	<i>Очень редко ($< 1/10000$)</i>	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>					Боль в суставах, боль в спине и шее, боль в конечностях
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	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
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>					Гипертермия в месте введения, повышение температуры тела, недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					Увеличение массы тела

*Отмечались связанные с развитием СГЯ нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: вздутие и дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея. В случае тяжелого СГЯ в качестве редких осложнений возможно развитие асцита и скопление жидкости в полости таза, экссудативного плеврита, одышки, олигурии, тромбоэмболических осложнений и перекрута яичника.

При применении менотропинов были отмечены случаи анафилактических реакций.

При применении у мужчин 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

Случаи передозировки при применении чМГ неизвестны, однако в таких случаях следует ожидать развитие СГЯ (подробная информация представлена в разделе «Особые указания»).

Лечение

Симптомы СГЯ легкой или умеренной степени тяжести обычно не требуют дополнительного лечения и проходят самостоятельно в течение 2-3 недель. При СГЯ тяжелой степени необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии специализированных гинекологических стационаров для проведения комплексного лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование лекарственных взаимодействий чМГ не проводилось.

Совместное применение препарата ХуМоГ 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.

Препарат ХуМоГ не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Препарат ХуМоГ обладает 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 препарата ХуМоГ 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 препарата ХуМоГ 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 препарата ХуМоГ, 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.

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 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.

17 этаж, Хехст Хаус, Нариман Пойнт, Мумбаи – 400 021, Индия.

Адрес места производства

Плот № К-27, Ананд Нагар, 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

АО «Мединторг»

Юридический адрес: 127055, Россия, г. Москва, ул. Сущёвская, д.19, стр.5, пом.І, офис 206.

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

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

Руководитель отдела клинических
испытаний и регистрации АО «Мединторг»



Власов Т.Ю.

