

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Менопур Мультидоза, 600 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Менопур Мультидоза, 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: менотропины*.

Менопур Мультидоза, 600 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Каждый флакон содержит менотропины высокоочищенные (человеческий менопаузальный гонадотропин высокоочищенный, чМГ) – 600 МЕ фолликулоstimулирующего гормона (ФСГ) + 600 МЕ лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Менопур Мультидоза, 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Каждый флакон содержит менотропины высокоочищенные (человеческий менопаузальный гонадотропин высокоочищенный, чМГ) – 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ.

* Получено из мочи женщин в период постменопаузы.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Лиофилизат

Белая или почти белая аморфная масса.

Растворитель

Бесцветный прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Менопур Мультидоза показан для лечения взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

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 хорионического гонадотропина человека (чХГ)).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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 Мультидоза 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 Мультидоза является развитие одного зрелого фолликула, из которого происходит высвобождение ооцита после введения препаратов чХГ.

Лечение обычно начинают в первые 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза препарата Менопур Мультидоза 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) или комбинации результатов УЗИ 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 3 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 Мультидоза 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 Менопур Мультидоза, 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 в соответствии с принципом обратной связи лечение препаратом Менопур Мультидоза следует назначать примерно через 2 недели после начала лечения агонистами ГнРГ. В цикле с антагонистами ГнРГ введение препарата Менопур Мультидоза следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла. Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Менопур Мультидоза составляет 150–225 МЕ в течение не менее первых 5 дней лечения. Дальнейшую схему лечения подбирают после мониторинга ответа яичников на проводимую терапию на основании результатов УЗИ или комбинации результатов УЗИ с определением концентрации эстрадиола в плазме крови. Рекомендуемая повышающая доза не должна превышать 150 МЕ. Максимальная суточная доза препарата Менопур Мультидоза не должна превышать 450 МЕ. Общая продолжительность терапии не должна превышать 20 дней.

При достижении оптимальной реакции яичников после последней инъекции препарата Менопур Мультидоза назначается одна инъекция чХГ в дозе 10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликулов и индукции высвобождения ооцита. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее 2 недель после введения чХГ. При чрезмерной реакции яичников на введение препарата Менопур

Мультидоза 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 назначают препараты чХГ в дозе 1000–2000 МЕ 2 или 3 раза в неделю, после чего вводят препарат Менопур Мультидоза в дозе 75–150 МЕ 2 или 3 раза в неделю. Лечение по этой схеме следует продолжать не менее 3 или 4 месяцев до улучшения сперматогенеза.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

Клинические исследования у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью не проводились.

Дети

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

Способ применения

Препарат Менопур Мультидоза вводится подкожно (п/к) после растворения лиофилизата во входящем в комплект растворителе.

Раствор готовят непосредственно перед введением путем растворения лиофилизата в прилагаемом растворителе (см. раздел 6.6). Готовый раствор может вводиться многократно, применение возможно в течение не менее 28 дней.

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

Способ применения препарата Менопур Мультидоза, 600 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Растворение препарата Менопур Мультидоза

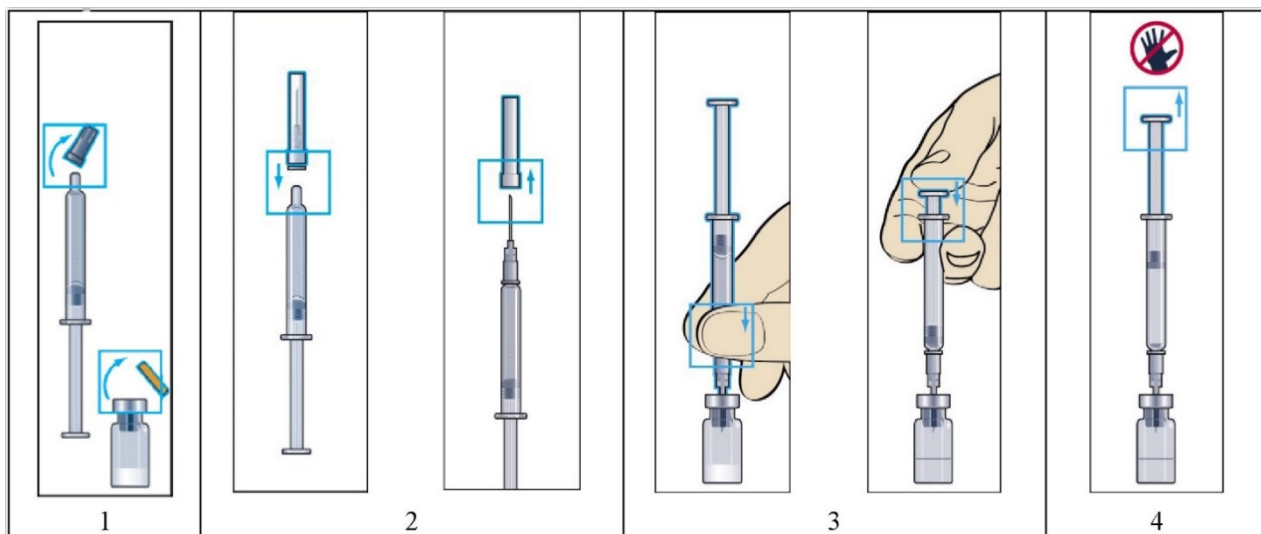
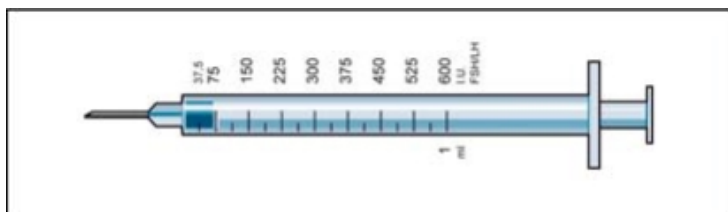
Препарат Менопур Мультидоза представляет собой лиофилизат (порошок), который необходимо растворить перед применением. Растворитель (жидкость), который необходим для растворения, поставляется в комплекте с лиофилизатом.

Растворение препарата Менопур Мультидоза проводится с использованием растворителя из предварительно наполненного шприца, входящего в комплект.

Обратите внимание: 1 капля растворителя может немедленно растворить лиофилизат, что создает впечатление его отсутствия во флаконе. Проверьте флакон с лиофилизатом перед добавлением растворителя.

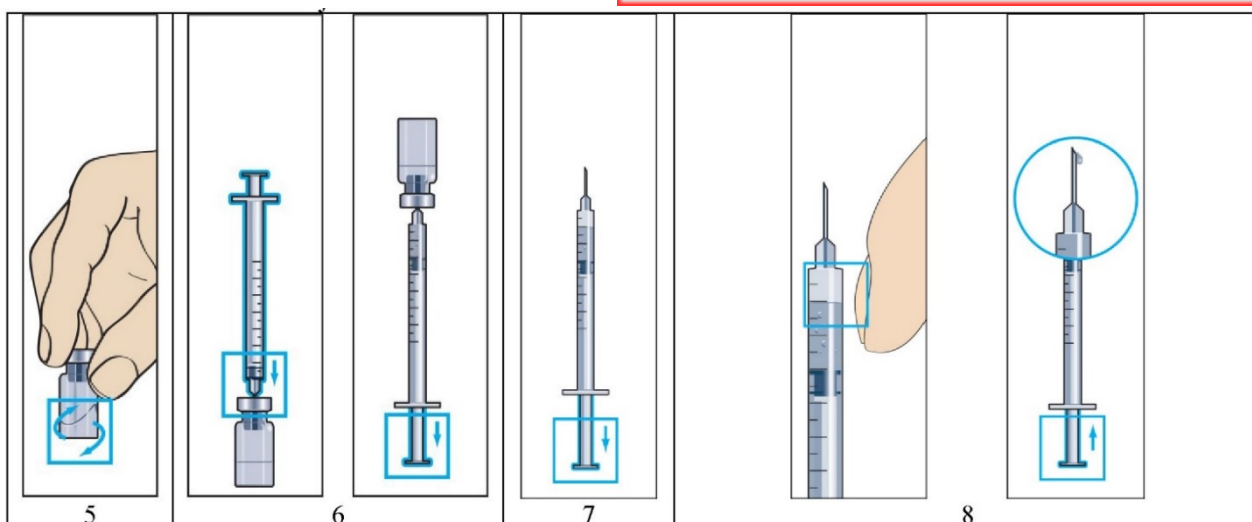
После растворения лиофилизата полученный раствор предназначен для нескольких введений, поэтому Вы должны убедиться, что вводите только ту дозу препарата, которую назначил лечащий врач.

Доза препарата назначается лечащим врачом в МЕ (единицах действия). Для введения используйте один из шприцев с градуировкой МЕ (ФСГ+ЛГ).



1. Снимите пластмассовую крышку с флакона с лиофилизатом и резиновый колпачок со шприца с растворителем (Рис. 1).
2. Присоедините иглу для приготовления раствора к шприцу с растворителем и снимите защитный колпачок (Рис. 2).
3. Проткните иглой резиновую пробку флакона с лиофилизатом и **медленно введите** растворитель во флакон, чтобы избежать образования пузырьков (Рис. 3).
4. После добавления растворителя во флаконе создается небольшое избыточное давление. Поэтому отпустите поршень шприца, чтобы он поднялся самостоятельно в течение около 10 секунд. Это позволит снять избыточное давление во флаконе (Рис. 4).

Извлеките пустой шприц с иглой для приготовления раствора.



5. Лиофилизат быстро растворяется (в течение 2 минут) с получением прозрачного раствора. Для ускорения растворения Вы можете аккуратно перемешивать раствор во флаконе круговыми движениями (Рис. 5). **Не встряхивайте флакон** во избежание образования пузырьков воздуха.

Не используйте раствор, если он непрозрачный или в случае появления нерастворенных частиц.

После растворения лиофилизата полученный раствор готов к применению.

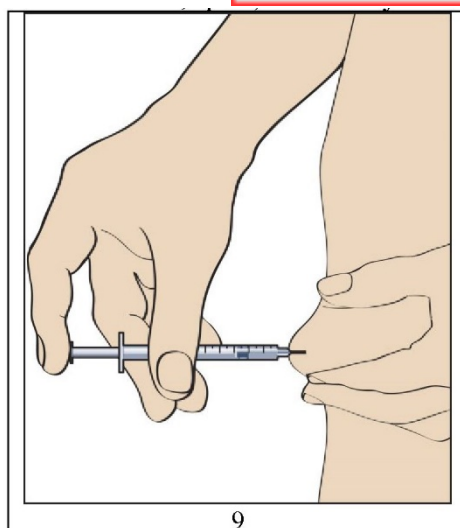
6. Возьмите шприц для инъекций с прикрепленной к нему иглой и введите в центр резиновой пробки флакона. В шприце содержится небольшое количество воздуха, которое следует выпустить во флакон над раствором. Переверните флакон и наберите назначенную дозу препарата Менопур Мультидоза в шприц для инъекции (Рис. 6).

Помните: полученный раствор предназначен для нескольких инъекций, поэтому Вы должны убедиться, что вводите ту дозу препарата, которую назначил лечащий врач.

Введение препарата Менопур Мультидоза

7. Извлеките шприц из флакона и наберите в него небольшое количество воздуха (Рис. 7).
8. Осторожно постучите по шприцу для перемещения воздуха вверх (Рис. 8). Для удаления воздуха плавно нажмите на поршень шприца до появления первой капли раствора из иглы.

Лечащий врач или медицинская сестра укажут Вам место введения препарата (передняя часть бедра, живот и т.д.). Прозеинфицируйте место введения.



9. Сожмите кожу, чтобы образовалась складка, и быстро введите в нее иглу под углом 90°. Нажмите на поршень для введения раствора, затем извлеките иглу (Рис. 9).
10. Отложите шприц и надавите на место введения для остановки кровотечения. Легкий массаж в области введения улучшит распределение раствора под кожей.
11. Повторите процедуру, описанную в пунктах 6–9 при следующем введении восстановленного раствора.

Способ применения препарата Менопур Мультидоза, 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Растворение препарата Менопур® Мультидоза

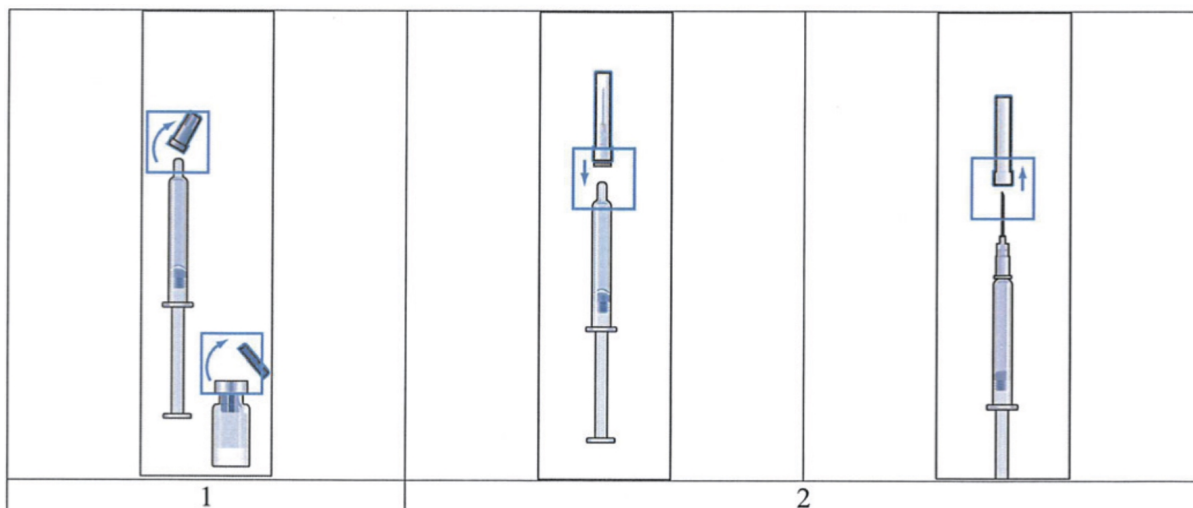
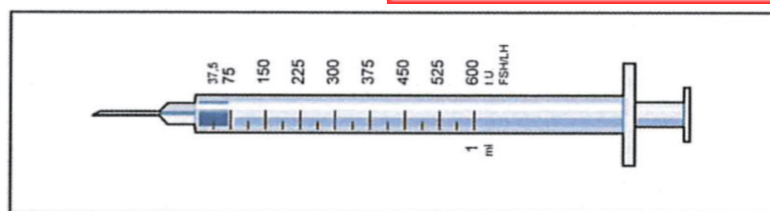
Препарат Менопур® Мультидоза представляет собой лиофилизат (порошок), который необходимо растворить перед применением. Растворитель (жидкость), который необходим для растворения, поставляется в комплекте с лиофилизатом.

Растворение препарата Менопур® Мультидоза проводится с использованием растворителя из предварительно наполненного шприца, входящего в комплект.

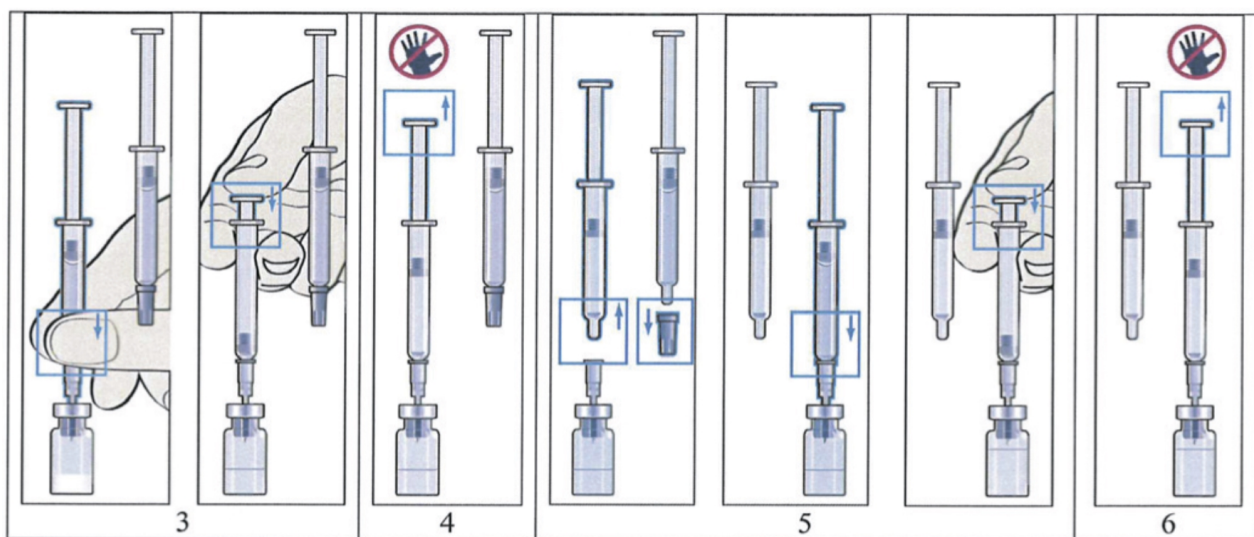
Обратите внимание: 1 капля растворителя может немедленно растворить лиофилизат, что создает впечатление его отсутствия во флаконе. Проверьте флакон с лиофилизатом перед добавлением растворителя.

После растворения лиофилизата полученный раствор предназначен для нескольких введений, поэтому Вы должны убедиться, что вводите только ту дозу препарата, которую назначил лечащий врач.

Доза препарата назначается лечащим врачом в МЕ (единицах действия). Для введения используйте один из шприцев с градуировкой МЕ (ФСГ+ЛГ).



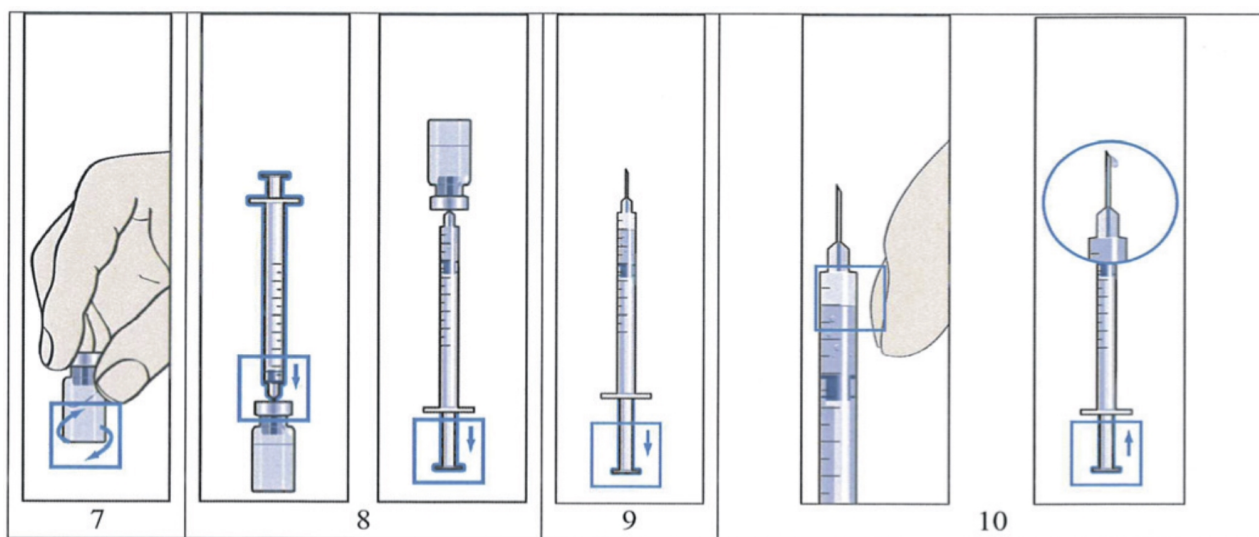
1. Снимите пластмассовую крышку с флакона с лиофилизатом и резиновый колпачок со шприца с растворителем (Рис. 1).
2. Присоедините иглу для приготовления раствора к шприцу с растворителем и снимите защитный колпачок (Рис. 2).



3. Проткните иглой резиновую пробку флакона с лиофилизатом и **медленно введите** растворитель во флакон, чтобы избежать образования пузырьков (Рис. 3).
4. После добавления растворителя во флаконе создается небольшое избыточное давление. Поэтому отпустите поршень шприца, чтобы он поднялся самостоятельно в течение около 10 секунд. Это позволит снять избыточное давление во флаконе (Рис. 4).

5. Через несколько секунд извлеките пустой шприц с иглой для приготовления раствора, немного его повернув, таким образом, чтобы игла осталась присоединенной ко флакону. Снимите резиновый колпачок со второго шприца с растворителем и плотно присоедините его к игле для приготовления раствора, присоединенной ко флакону. **Медленно введите** растворитель во флакон, чтобы избежать образования пузырьков (Рис. 5).
6. После добавления растворителя во флаконе создается небольшое избыточное давление. Поэтому отпустите поршень шприца, чтобы он поднялся самостоятельно в течение около 10 секунд. Это позволит снять избыточное давление во флаконе (Рис. 6).

Извлеките пустой шприц с иглой для приготовления раствора.



7. Лиофилизат быстро растворяется (в течение 2 минут) с получением прозрачного раствора. Для ускорения растворения Вы можете аккуратно перемешивать раствор во флаконе круговыми движениями. **Не встряхивайте флакон** во избежание образования пузырьков воздуха (Рис. 7).

Не используйте раствор, если он непрозрачный или в случае появления нерастворенных частиц.

После растворения лиофилизата полученный раствор готов к применению.

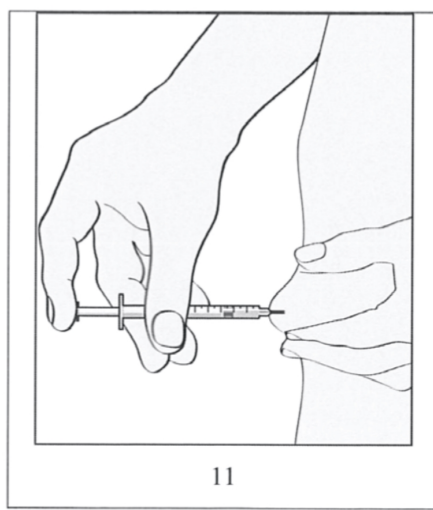
8. Возьмите шприц для инъекций с прикрепленной к нему иглой и введите в центр резиновой пробки флакона. В шприце содержится небольшое количество воздуха, которое следует выпустить во флакон над раствором. Переверните флакон и наберите назначенную дозу препарата Менопур® Мультидоза в шприц для инъекции (Рис. 8).

Помните: полученный раствор предназначен для нескольких инъекций, поэтому Вы должны убедиться, что вводите ту дозу препарата, которую назначил лечащий врач.

Введение препарата Менопур® Мультидоза

9. Извлеките шприц из флакона и наберите в него небольшое количество воздуха (Рис. 9).
10. Осторожно постучите по шприцу для перемещения воздуха вверх. Для удаления воздуха плавно нажмите на поршень шприца до появления первой капли раствора из иглы (Рис. 10).

Лечащий врач или медицинская сестра укажут Вам место введения препарата (передняя часть бедра, живот и т.д.). Прозеинфицируйте место введения.



11. Сожмите кожу, чтобы образовалась складка, и быстро введите в нее иглу под углом 90°. Нажмите на поршень для введения раствора, затем извлеките иглу (Рис. 11).
12. Отложите шприц и надавите на место введения для остановки кровотечения. Легкий массаж в области введения улучшит распределение раствора под кожей.
13. Повторите процедуру, описанную в пунктах 8–11 при следующем введении восстановленного раствора.

Инструкцию по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к менотропинам или к любому из вспомогательных веществ препарата и компонентам растворителя, перечисленных в разделе 6.1;
- опухоли гипофиза и гипоталамуса;
- 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;
- структурные аномалии, при которых нельзя ожидать удовлетворительного результата, например, непроходимость маточных труб (если не требуется индукция суперовуляции для ЭКО), дисгенезия яичников, отсутствие матки или преждевременная менопауза.

У мужчин:

- рак предстательной железы;
- опухоль яичек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Менопур Мультидоза обладает выраженной гонадотропной активностью, в связи с чем при применении препарата могут развиваться нежелательные реакции (НР) 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 Мультидоза 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 Мультидоза 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, 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.

Синдром гиперстимуляции яичников

Синдром гиперстимуляции яичников (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, перикардialной полости.

В тяжелых случаях СГЯ возможны следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, диспноэ, олигурия и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. При клиническом обследовании возможно выявление гиповолемии, гемоконцентрации, электролитных нарушений, асцита, гемоперитонеума, плеврального выпота, гидроторакса, острого респираторного дистресс-синдрома и тромбоэмболических осложнений.

Риск развития гиперстимуляции повышается, если содержание эстрогена в моче превышает 540 нмоль (150 мкг)/24 ч, или если содержание 17-бета-эстрадиола в плазме превышает 3000 пмоль/л (800 пг/мл), или если наблюдается резкое повышение значений, повышается риск развития гиперстимуляции. В таком случае применение препарата Менопур Мультидоза следует немедленно прекратить и отменить введение чХГ. При ультразвуковом обследовании будет выявлено чрезмерное развитие фолликулов и непреднамеренная гиперстимуляция.

Случаи развития тяжелого СГЯ могут быть жизнеугрожающими и проявляться выраженным увеличением яичников (вплоть до апоплексии), острой болью в животе, асцитом, очень часто гидротораксом и в редких случаях тромбоэмболическими осложнениями. Другими симптомами СГЯ являются вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, диспноэ, олигурия и желудочно-кишечные нарушения, включая тошноту, рвоту и диарею. При клиническом обследовании возможно

выявление гиповолемии, гемоконцентрации, электролитных нарушений, гемоперитонеума, плеврального выпота и острого респираторного дистресс-синдрома.

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 ятрогенным 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 Мультидоза, 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 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 бесплодия.

Осложнения беременности

Частота самопроизвольных аборт и преждевременных родов при беременности, наступившей после лечения препаратом Менопур Мультидоза, выше, чем у здоровой женщины.

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, таких 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Менопур Мультидоза содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследование лекарственных взаимодействий препарата Менопур Мультидоза не проводилось.

Одновременное применение менотропинов 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 менотропинов для достижения оптимальной реакции яичников.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Менопур Мультидоза противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Применение препарата Менопур Мультидоза противопоказано в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния менотропинов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. В то же время, влияние препарата на указанную способность маловероятно.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными и частыми НР, выявленными при применении препарата Менопур Мультидоза в клинических исследованиях с частотой до 5%, были СГЯ, боль в животе, головная боль, вздутие живота и боль в месте инъекции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Основные НР, выявленные в клинических исследованиях у женщин и в ходе пострегистрационного применения, приведены ниже в таблице. НР, выявленные при пострегистрационном применении, указаны с частотой «частота неизвестна». Частота НР: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности ^б
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение		
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушения зрения
Нарушения со стороны сосудов		Приливы крови к лицу		
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, вздутие живота, тошнота	Рвота, дискомфорт в животе, диарея		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Угревая сыпь, кожная сыпь	Кожный зуд, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				Скелетно-мышечная боль ^в

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	СГЯ ^г , тазовая боль ^д	Кисты яичников, нарушения со стороны молочных желез ^е		Перекрут яичника ^г
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции ^а	Повышенная утомляемость		

^а Наиболее часто сообщалось о развитии боли в месте введения.

^б Отмечались редкие случаи местных или генерализованных аллергических реакций, в т.ч. случаи анафилактических реакций, сопровождавшихся соответствующими симптомами.

^в Скелетно-мышечные боли включают в себя артралгию, боль в спине, боль в шее, боль в конечностях.

^г 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 сообщалось о развитии асцита и скопления жидкости в полости таза, плеврального выпота, диспноэ, олигурии, тромбоэмболических осложнений и перекрута яичника.

^д Тазовая боль включает в себя боль в области яичников и придатков матки.

^е Нарушения со стороны молочных желез включают в себя боль и дискомфорт в молочных железах, нагрубание и отечность молочных желез, боль в сосках.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235–135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки при применении препарата Менопур Мультидоза неизвестны, однако в таких ситуациях следует ожидать развитие СГЯ (см. раздел 4.4).

Лечение

Симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G03GA02.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Действующим веществом препарата Менопур Мультидоза является чМГ высокой степени очистки, получаемый из мочи женщин в период постменопаузы. Соотношение биологической активности ФСГ и ЛГ составляет 1:1. Препарат Менопур Мультидоза

содержит чХГ, естественный гормон, присутствующий в моче женщин постменопаузального периода и вносящий основной вклад в активность ЛГ.

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

В яичниках ФСГ индуцирует количество растущих фолликулов рост и их развитие. ФСГ увеличивает секрецию эстрадиола в гранулезных клетках путем ароматизации андрогенов, которые образуются в тека-клетках под воздействием ЛГ.

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 Мультидоза в циклах ЭКО/ИКСИ связана 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.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика менотропинов после внутримышечного или подкожного введения характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью.

Был установлен фармакокинетический профиль ФСГ, входящего в состав менотропинов. Кривые зависимости концентрации ЛГ от времени указывают на увеличение концентрации ЛГ после введения препарата Менопур Мультидоза, однако для фармакокинетического анализа полученных данных недостаточно.

Абсорбция и распределение

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) ФСГ, определяемая в плазме крови у здоровых женщин-добровольцев после десенсибилизации гипофиза, при п/к или в/м введении менотропинов в дозе 150 МЕ составляет $8,9 \pm 3,5$ МЕ/л и $8,4 \pm 3,2$ МЕ/л, соответственно. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_T) составляет 180

$\pm 77 \text{ ч}^* \text{МЕ/л}$ и $166 \pm 67 \text{ ч}^* \text{МЕ/л}$ для п/к и в/м введения, соответственно. $C_{\max}$ ФСГ в плазме крови после повторного п/к или в/м введения ($T_{\max}$) достигается в течение 7 ч.

Элиминация

Менотропины преимущественно экскретируются почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) при повторном п/к введении составляет 30 ± 11 ч, при повторном в/м введении – 27 ± 9 ч.

Почечная недостаточность

Изучение фармакокинетических свойств препарата Менопур Мультидоза у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось.

Печеночная недостаточность

Изучение фармакокинетических свойств препарата Менопур Мультидоза у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований, особый вред для человека не выявлен.

Исследования репродуктивной токсичности препарата Менопур Мультидоза не проводились, поскольку препарат не показан к применению при беременности или в послеродовом периоде. Препарат Менопур Мультидоза содержит гормоны, секретируемые в организме человека, поэтому не обладает генотоксичностью.

Исследования канцерогенности не проводились, поскольку препарат Менопур Мультидоза предназначен для краткосрочной терапии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиюфилизат

Лактозы моногидрат.

Полисорбат-20.

Натрия гидрофосфата гептагидрат.

Фосфорной кислоты раствор 1 М.

Натрия гидрофосфата раствор 0,5 М.

Растворитель

Метакрезол.

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не допускается смешивание препарата Менопур Мультидоза с другими лекарственными средствами в одном шприце.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый препарат

Лиофилизат

3 года.

Растворитель

3 года.

Приготовленный раствор

Приготовленный раствор хранить не более 28 дней при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Менопур Мультидоза, 600 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

По 600 МЕ ФСГ + 600 МЕ ЛГ во флаконы бесцветного стекла типа I, укупоренные бромобутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышкой типа «флип-офф».

По 1 мл растворителя в шприцах для одноразового использования бесцветного стекла типа I с резиновым колпачком-наконечником.

1 флакон с лиофилизатом, 1 шприц с растворителем, 1 игла для приготовления раствора в индивидуальной упаковке, 9 шприцев для одноразового использования, градуированных от «0 МЕ» до «600 МЕ» с ценой деления «37,5 МЕ» ФСГ+ЛГ, с иглами в индивидуальных упаковках, с листком-вкладышем в картонную пачку.

Менопур Мультидоза, 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

По 1200 МЕ ФСГ + 1200 МЕ ЛГ во флаконы бесцветного стекла типа I, укупоренные бромобутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и крышкой типа «флип-офф».

По 1 мл растворителя в шприцах для одноразового использования бесцветного стекла типа I с резиновым колпачком-наконечником.

1 флакон с лиофилизатом, 2 шприца с растворителем, 1 игла для приготовления раствора в индивидуальной упаковке, 18 шприцев для одноразового использования, градуированных от «0 МЕ» до «600 МЕ» с ценой деления «37,5 МЕ» ФСГ+ЛГ, с иглами в индивидуальных упаковках, с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора

Перед использованием лиофилизат следует растворить прилагаемым в упаковке растворителем. Подсоедините иглу для приготовления раствора к шприцу. Введите полностью содержимое шприца с растворителем во флакон с лиофилизатом. Лيوфилизат должен быстро раствориться с образованием прозрачного раствора. В случае, если этого не происходит, следует плавно вращать флакон между ладоней до полного растворения осадка. Следует избегать встряхивания флакона. Не следует вводить разведенный раствор, если в нем содержатся частицы или он непрозрачный. Каждый флакон с приготовленным раствором предназначен только для индивидуального использования одним пациентом. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Чешская Республика

Ферринг Лечива а.с.

К Рубнику 475, 25242 Есенице у Прагу.

Телефон: +420 2 410 41 111.

Электронная почта: production@ferring.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

Российская Федерация

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

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

Телефон: + 7 (495) 287–0343.

Факс: + 7 (495) 287–0342.

Электронная почта: Safety.MailboxRussia@ferring.com

В Республике Казахстан:

Республика Казахстан

Представительство ЧКОО «Ferring Pharmaceuticals B.V.» в Республике Казахстан

050000, г. Алматы, ул. Казыбек би, д. 20А.

Телефон: +7 (727) 311–54–47.

Факс: +7 (727) 311–54–47.

Электронная почта: Safety.MailboxKazakhstan@ferring.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000296)-(PG-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13.07.2021.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Менопур Мультидоза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.