ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕНОПУР

(MENOPUR®)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить: менотропін (людський менопаузальний гонадотропін високоочищений, лМГ), що містить фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) 75 МО та лютеїнізуючий гормон (ЛГ) 75 МО;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, полісорбат 20, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева;

розчинник: 0,9 % розчин натрію хлориду, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості:

1 флакон містить ліофілізат у вигляді коржа від білого до майже білого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозору безбарвну рідину.

Фармакотерапевтична група.

Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Людський менопаузальний гонадотропін.

Код АТХ G03G A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Менопур містить менотропін (лМГ), який складається з фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Крім того, у Менопурі присутній людський хоріонічний гонадотропін (лХГ), гормон, який виділяють з постменопаузальної сечі та який сприяє активності ЛГ.

Менотропін, який має активність як ФСГ так і ЛГ, стимулює ріст і розвиток фолікулів, а також продукцію статевих стероїдних гормонів у жінок, які не мають первинного згасання функції яєчників. ФСГ є основним фактором, що визначає поповнення популяції фолікулів і зростання

на початку фолікулогенезу, в той час як ЛГ є важливим для стероїдогенезу у яєчниках і передовуляторного дозрівання фолікула. ФСГ може стимулювати зростання фолікулів при повній відсутності ЛГ (наприклад при гіпогонадотропному гіпогонадизмі), але при цьому спостерігається аномальний розвиток фолікулів, який може супроводжуватися низькими рівнями естрадіолу та недостатнім дозріванням фолікулів.

Відповідно до дії ЛГ у відношенні підвищення продукції статевих стероїдних гормонів, рівні естрадіолу під час лікування Менопуром є вищими порівняно з показниками, що спостерігаються при застосуванні рекомбінантних препаратів ФСГ у циклах ЕКЗ/ІКСІ з даун-регуляцією. Це явище слід враховувати під час моніторингу реакції пацієнтки на лікування відповідно до рівнів естрадіолу. Не виявлено відмінностей у рівнях естрадіолу під час застосування низькодозових протоколів індукції овуляції у пацієнток з відсутністю овуляції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичний профіль ФСГ у Менопурі задокументований. Через 7 днів повторних введень 150 МО Менопуру для даун-регуляції у здорових жінок-добровольців, максимальна концентрація ФСГ у плазмі крові (з поправкою відповідно до початкових показників) (середнє значення ± стандартне відхилення (СВ)) становила 8,9 ± 3,5 МО/л і 8,5 ± 3,2 МО/л для підшкірного та внутрішньом'язового введення відповідно. Максимальні концентрації ФСГ були досягнуті протягом 7 годин для обох способів їх застосування. Після повторного введення ФСГ виводився з періодом напіврозпаду (середнє ± СВ) від 30 ± 11 годин і 27 ± 9 годин для підшкірного і внутрішньом’язового введення відповідно. Хоча окремі криві концентрації ЛГ залежно від часу показують збільшення концентрації ЛГ після прийому препарату Менопур, наявні дані були надто нечастими, щоб бути придатними для фармакокінетичного аналізу.

Менотропін виводиться в основному через нирки.

Фармакокінетика Менопуру у хворих на ниркову або печінкову недостатність не досліджена.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Жіноче безпліддя, зумовлене ановуляцією (включаючи синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) у жінок, що не піддається лікуванню кломіфену цитратом.

– При контрольованій гіперстимуляції яєчників для індукції множинного утворення фолікулів у рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (включаючи запліднення in vitro/ембріональне перенесення, внутрішньотрубне перенесення гамети (ВПГ) та інтрацитоплазматичну ін’єкцію сперматозоїдів (ІЦІС)).

Протипоказання.

Менопур протипоказаний жінкам у випадку наступних станів:

- пухлини гіпофіза або гіпоталамуса;

- карцинома яєчників, матки або молочних залоз;
- період вагітності або годування груддю;
- гінекологічні кровотечі невідомої етіології;
- підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату;
- збільшення яєчників або кісти яєчників, не пов’язані з синдромом полікістозних яєчників.

У нижчеописаних випадках не очікується позитивного результату лікування, тому Менопур призначати не слід при:

– первинній недостатності функції яєчників;

– аномаліях статевих органів, несумісних з вагітністю;

– фіброзних новоутвореннях матки, несумісних з вагітністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень лікарських взаємодій Менопуру не проводили.

Незважаючи на відсутність клінічного досвіду, очікується, що одночасне застосування Менопуру і кломіфену цитрату може прискорити дозрівання фолікулів. При сумісному застосуванні з агоністами гонадотропін-рилізинг фактора з метою гіпофізарної десенсибілізації можуть знадобитися вищі дози Менопуру для досягнення бажаної реакції з боку яєчників.

Особливості застосування.

Менопур має сильну гонадотропну активність, завдяки чому можливе виникнення небажаних явищ від легкого до тяжкого ступеня. Тому препарат слід застосовувати лише під наглядом лікарів, які обізнані з проблемами безпліддя і мають досвід їх лікування.

Проведення терапії гонадотропінами вимагає багато часу, у пацієнтів слід регулярно контролювати реакції яєчників за допомогою ультразвукового дослідження або поєднання УЗД з визначенням рівня сироваткового естрадіолу. Існує значна мінливість реакцій на введення менотропіну, при чому у деяких пацієнтів реакція може бути дуже слабкою. Для досягнення мети лікування слід застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату.

Першу ін’єкцію Менопура слід зробити під ретельним контролем лікаря.

До того як розпочати лікування, необхідно провести дослідження причин безпліддя в обох партнерів, а також провести медичне обстеження щодо наявності можливих протипоказань. Зокрема пацієнток необхідно обстежувати на наявність гіпотиреоїдизму, адренокортикальної недостатності, гіперпролактинемії, гіпофізарної або гіпоталамічної пухлини, призначити

відповідне лікування, передбачене при таких патологічних станах.

У пацієнток, яким у рамках лікування ановуляторного безпліддя або проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) здійснюється стимуляція дозрівання фолікулів, може спостерігатися збільшення яєчників або гіперстимуляція. Подібні ризики можна мінімізувати шляхом суворого дотримання рекомендованих доз і режиму введення Менопуру, а також проведення ретельного нагляду за перебігом терапії. Вирішальну оцінку показників фолікулярного розвитку має проводити лікар, який має досвід інтерпретації відповідних тестів.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)

СГЯ – медичне явище, що відрізняється від неускладненого збільшення яєчників. СГЯ є синдромом, тяжкість симптомів якого може наростати. Синдром проявляється у значному збільшенні розмірів яєчників, підвищенні рівня статевих стероїдних гормонів, а також підвищеній проникності кровоносних судин, що може призводити до накопичення рідини у черевній, плевральній і, у виняткових випадках – у перикардіальній порожнині.

У тяжких випадках СГЯ можуть спостерігатися наступні симптоми: біль у животі, здуття живота, значне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, диспное, олігурія та гастроінтестинальні симптоми, такі як нудота, блювання та діарея. При клінічному обстеженні можливо виявити гіповолемію, згущення крові, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперітонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гострий легеневий дистрес-синдром та епізоди тромбоемболії.

Надмірна реакція яєчників на лікування гонадотропінами в рідкісних випадках призводить до розвитку СГЯ, якщо в якості тригера овуляції ввести людський хоріонічний гонадотропін (лХГ). Тому в разі гіперстимуляції яєчників бажано уникати введення лХГ і порадити пацієнтці утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом щонайменше 4 днів. СГЯ може швидко прогресувати (від 24 годин до декількох днів) та перерости в серйозне медичне явище. Отже, пацієнтка повинна перебувати під медичним наглядом протягом 2 тижнів після введення лХГ.

Дотримання рекомендованих доз та режиму введення Менопуру і ретельний контроль під час лікування дозволить мінімізувати ризик виникнення гіперстимуляції яєчників і багатоплідної вагітності. При проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) аспірація всіх фолікулів до настання овуляції допоможе зменшити ризик виникнення гіперстимуляції.

СГЯ може набути тяжких форм і бути тривалішим у разі настання вагітності. Найчастіше СГЯ розвивається після припинення гормональної терапії і набуває максимального ступеня тяжкості приблизно через 7-10 днів після закінчення лікування. Зазвичай СГЯ самостійно проходить при настанні менструації.

У тяжких випадках СГЯ введення гонадотропіну слід припинити, а пацієнтку слід госпіталізувати для проведення спеціального лікування.

Синдром частіше розвивається у пацієнток з полікістозом яєчників.

Багатоплідна вагітність.

Багатоплідна вагітність, особливо при великій кількості плодів, несе підвищений ризик виникнення ускладнень як для матері, так і для плода в перинатальний період.

У пацієнток, у яких овуляція настає у результаті лікування гонадотропним гормоном, частішають випадки багатопліддя порівняно з вагітністю у результаті природного запліднення. У результаті більшості багатоплідних зачать народжуються близнюки. Для мінімізації ризику багатопліддя необхідно вести ретельний нагляд за реакцією яєчників жінки.

У пацієнток після проведення процедури ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов’язаний головним чином з кількістю перенесених ембріонів, їх якістю та віком пацієнтки.

До початку лікування пацієнток слід попередити про можливість виникнення у них багатоплідної вагітності.

Невиношена вагітність

Кількість випадків невиношених вагітностей у результаті переривання вагітності або спонтанних абортів вища у жінок, які піддаються стимуляції дозрівання фолікулів або проходять програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), ніж у разі природного зачаття.

Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями маткових труб в анамнезі мають ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи вона настала внаслідок спонтанного запліднення, чи при лікуванні безпліддя. Частота ектопічної вагітності після проведення фертилізації *in vitro* становить 2-5 % порівняно з 1-1,5 % у популяції.

Новоутворення репродуктивних органів

У жінок, які неодноразово отримували медикаментозне лікування з приводу безпліддя, повідомлялося про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи. Наразі невідомо, чи підвищує лікування гонадотропінами вихідний ризик появи таких пухлин у безплідних жінок.

Вроджені вади розвитку

Поширеність вроджених вад розвитку плода у жінок після проведення ДРТ може трохи перевищувати кількість пороків при природному зачатті. Вважається, що це може бути результатом індивідуальних особливостей батьків (наприклад вік матері, характеристики сперми) та багатоплідної вагітності.

Тромбоемболічні порушення

Жінки із загальновизнаними факторами ризику тромбоемболічних ускладнень, наприклад, наявність подібних випадків в особистому або сімейному анамнезі, тяжке ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м^2), тромбофілія, можуть мати підвищений ризик венозної або артеріальної тромбоемболії під час або після лікування гонадотропінами. У цих жінок слід оцінити співвідношення користі та ризиків застосування гонадотропінів. Крім того, слід зазначити, що сама по собі вагітність також несе підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень.

Застосування Менопуру може призвести до позитивного результату допінг-тесту.

Застосування Менопуру як допінгу може погіршити стан здоров’я.

Менопур містить натрій у кількості менше 1 ммоль (23 мг) на дозу і по суті вважається безнатрієвим препаратом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Менопур протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводили жодних досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Втім, імовірність впливу препарату Менопур на здатність керування автотранспортом та роботу з механізмами є дуже низькою.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Менопур необхідно починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування порушень репродуктивної функції.

Менопур призначений для підшкірного або внутрішньом'язового застосування. Порошок розчинити безпосередньо перед введенням, використовуючи розчинник, що додається. В 1 мл розчинника може бути розведено до 3 флаконів порошку Менопур. Не струшувати. Розчин не слід застосовувати, якщо він містить частки або непрозорий.

Режими дозування ідентичні для підшкірного і для внутрішньом'язового введення.

Індивідуальна реакція яєчників на екзогенні гонадотропіни варіює значною мірою, що не дозволяє застосовувати стандартизовані схеми дозування. Зважаючи на це, дози підбирати слід індивідуально, залежно від реакції яєчників на лікування. Менопур можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з агоністами або антагоністами гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ). Рекомендоване дозування і тривалість лікування залежать від призначеного протоколу лікування.

Ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників): мета лікування Менопуром полягає в утворенні одного Граафова фолікула, з якого відбудеться вивільнення овоциту у результаті дії лХГ.

Застосування Менопуру слід розпочинати протягом перших 7 днів менструального циклу. Рекомендована початкова доза становить 75-150 МО на добу, яку слід підтримувати протягом щонайменше 7 днів. Подальший режим лікування необхідно підбирати індивідуально відповідно до результатів планового клінічного контролю (що включає ультразвукове обстеження, переважно у поєднанні з визначенням рівня естрадіолу). Дозу можливо регулювати не частіше 1 разу в 7 днів. Рекомендоване одноразове підвищення дози становить 37,5 МО і не має перевищувати 75 МО. Максимальна добова доза не має перевищувати 225 МО. Якщо після 4 тижнів лікування спостерігається недостатній ефект, цей цикл слід припинити і призначити новий цикл лікування з вищою початковою дозою препарату.

Після досягнення оптимального результату слід ввести разову дозу лХГ у кількості від 5000 до 10000 МО наступного дня після останньої введеної дози Менопуру. У день введення лХГ і наступного дня рекомендується здійснювати статеві контакти. Альтернативним способом є проведення штучного внутрішньоматкового запліднення. У разі підвищеної реакції на Менопур курс лікування слід припинити і не вводити лХГ, а пацієнткам слід утриматися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції до початку наступного місячного циклу.

Контрольована гіперстимуляція яєчників з метою індукції розвитку множинних фолікулів в рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ):

У протоколі, що передбачає застосування даун-регуляції шляхом введення агоніста гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ), терапію препаратом Менопур слід розпочинати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом.

У протоколі, що передбачає застосування даун-регуляції шляхом введення антагоніста ГнРГ, терапію препаратом Менопур слід розпочинати на 2-й або 3-й день менструального циклу.

Рекомендована початкова доза препарату Менопур, яку слід підтримувати протягом щонайменше перших 5 днів лікування, становить 150-225 МО на добу. Подальший режим лікування необхідно підбирати індивідуально відповідно до результатів планового клінічного контролю (що включає ультразвукове обстеження у поєднанні з визначенням рівня естрадіолу); при цьому одноразове підвищення дози не має перевищувати 150 МО. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 450 МО. У більшості випадків лікування не рекомендується проводити довше 20 днів.

Після досягнення оптимального стимулювання необхідно ввести одну ін'єкцію лХГ у дозі 5000-10000 МО з метою завершення дозрівання фолікула та підготовки до вивільнення овоцита. Пацієнтки повинні перебувати під ретельним медичним наглядом протягом щонайменше 2 тижнів після введення лХГ. Якщо спостерігається надмірна реакція на застосування препарату Менопур, курс лікування слід припинити та не вводити лХГ. Пацієнтка повинна використовувати бар'єрні методи контрацепції або утримуватися від статевих контактів до початку наступної менструації.

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування.

Ефекти передозування невідомі, можливий розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Під час застосування препарату Менопур у ході клінічних досліджень найчастіше спостерігалися наступні побічні ефекти: синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ), біль у животі, головний біль, здуття живота та біль у місці ін'єкції. Частота виникнення жодної з цих

реакцій не перевищувала 5 %. Нижче зазначені основні побічні ефекти Менопур у жінок, які отримували лікування у рамках клінічних досліджень. Побічні ефекти розподілені за класами систем органів та частотою виникнення. Побічні реакції розподілено за частотою таким чином: часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), частота невідома. Частота побічних ефектів, що спостерігалися протягом періоду післяреєстраційного застосування препарату, зазначається як невідома.

З боку органів зору: частота невідома – порушення зору[а].

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – абдомінальний біль, здуття живота, нудота; нечасто – блювання, абдомінальний дискомфорт, діарея.

Загальні порушення і реакції у місці введення: часто – реакції у місці ін'єкції[б]; нечасто – втома; частота невідома – гарячка, нездужання.

З боку імунної системи: частота невідома – реакції гіперчутливості[в].

Результати обстежень: частота невідома – збільшення маси тіла.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: частота невідома – скелетно-м'язовий біль[г].

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – СГСЯ[д], біль у ділянці таза[е]; нечасто – кіста яєчників, скарги на порушення з боку молочних залоз[є]; частота невідома – перекручування яєчника[д].

З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – акне, висип; частота невідома – свербіж, кропив'янка.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – припливи; частота невідома – тромбоемболія[д].

[а] Окремі випадки тимчасового амаврозу, диплопії, мідріазу, скотоми, фотопсії, плаваючі помутніння склистого тіла, помутніння зору і розлади зору були зареєстровані як порушення зору під час постмаркетингового періоду.

[б] Найчастіше повідомлялося про реакції у місці ін'єкції, а саме – біль у місці ін'єкції.

[в] Є повідомлення про поодинокі випадки локалізованих або генералізованих алергічних реакцій, включаючи анафілактичні реакції, поряд з відповідною симптоматикою.

[г] Скелетно-м'язовий біль включає артралгію, біль у спині, біль у шиї і біль у кінцівках.

[д] При застосуванні Менопуру в клінічних випробуваннях повідомлялося про розвиток шлунково-кишкових симптомів, пов'язаних з СГСЯ, таких як здуття живота, відчуття дискомфорту, нудота, блювання та діарея. Випадки тяжкого асциту, пов'язаного з СГСЯ і накопичення

рідини у тазу, плевральний випіт, задишки, олігурії, тромбоемболічних явищ і перекручення яєчників були зазначені як рідкі ускладнення.

[e] Тазові проблеми включають біль у ділянці яєчників і придатків матки.

[є] Скарги на порушення з боку молочних залоз включають біль, чутливість, дискомфорт, набряк молочних залоз і болісність сосків.

Небажана багатоплідна вагітність частіше зустрічається під час лікування людським менопаузальним гонадотропіном (лМГ).

Вагітність, що настала внаслідок лікування безпліддя із застосуванням гонадотропінів, таких як Менопур, частіше може завершуватися спонтанним абортом, ніж нормальна вагітність.

Термін придатності.

Термін придатності порошку. 2 роки.

Термін придатності розчинника. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла, недоступному для дітей місці.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну, зазначеного на упаковці.

Несумісність.

Менопур не слід вводити в одній ін’єкції з іншими препаратами, за винятком урофолітропіну Бравель 75 МО виробництва Феррінг. Дослідження показали, що сумісне введення Менопуру та урофолітропіну суттєво не змінює біоактивність, що очікується.

Упаковка.

По 10 флаконів з порошком і по 10 ампул із розчинником по 1 мл у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вітланд 11, 24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, 24109 Kiel, Germany.