

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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.

**Фармакотерапевтична група.**

Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Людський менопаузальний гонадотропін.  
Код АТС G03G A02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Жіноче безпліддя, зумовлене ановуляцією (зокрема у результаті полікістозу яєчників) у жінок, які не піддаються лікуванню кломіфеном.
- При контрольованій гіперстимуляції яєчників для індукції множинного утворення фолікулів при проведенні медикаментозних програм з лікування безпліддя (включаючи запліднення *in vitro*/ембріональне перенесення, внутрішньотрубне перенесення гамет (ВІП) та інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ІЦІС)).

**Протипоказання.**

Менопур протипоказаний жінкам:

- з гіпофізарними або гіпоталамічними пухлинами;
  - з карциномою яєчника, матки або молочних залоз;
  - при гінекологічних кровотечах невстановленої етіології;
  - з гіперчутливістю до будь-якого з компонентів препарату;
  - з кістами або збільшенням розміру яєчників, що не пов'язані з полікістозом 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.

**Спосіб застосування та дози.**

Менопур призначений для підшкірного або внутрішньом'язового застосування. Порошок розчиняють безпосередньо перед введенням, використовуючи розчинник, що додається. В 1 мл розчинника може бути розведено до 3 флаконів порошку Менопур. 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 підбирають індивідуально, залежно від реакції яєчників на лікування. Менопур можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з гонадотропін рилізінг-фактором (його агоністом або антагоністом з метою контролю гіперстимуляції яєчників). Рекомендоване дозування і тривалість лікування можуть змінюватися залежно від індивідуалізованої схеми лікування.

Ановуляція (включаючи полікістоз яєчників): мета лікування Менопуром полягає в утворенні одного Граафоваго фолікула, з якого відбудеться вивільнення овоциту у результаті дії людського хоріонічного гонадотропного гормону (ХГГ).

Застосування Менопуру слід розпочинати протягом перших 7 днів менструального циклу. Рекомендована початкова доза становить 75-150 МО на добу упродовж 7 днів. Грунтуючись на рутинному клінічному моніторингу (включаючи ультразвукове дослідження яєчників окремо або з контролем рівня естрадіолу), подальше дозування необхідно індивідуалізувати залежно від відповіді. 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. У разі відсутності результату протягом 4 тижнів курс лікування слід припинити, у подальшому лікування слід розпочати у дозах вищих, ніж ті, що були застосовані у перерваному циклі.

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

Контрольована гіперстимуляція яєчників для індукції численного утворення фолікулів при здійсненні програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ):

Приблизний протокол застосування Менопуру з агоністами гонадотропін-рилізінг фактора. У клінічних випробуваннях, що включали регуляцію із застосуванням гонадотропін рилізінг-фактора, лікування Менопуром слід розпочати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом. Рекомендована початкова доза Менопура становить 150-225 МО на добу упродовж мінімум перших 5 днів лікування. Грунтуючись на клінічних спостереженнях (включаючи ультразвукове дослідження окремо або у комбінації з визначенням рівня естрадіолу), подальше дозування має бути індивідуалізоване, але не перевищувати 150 МО на кожне регулювання дози. Максимальна добова доза не має перевищувати 450 МО і, в більшості випадків, тривалість лікування впродовж більше 20 днів не рекомендується.

У схемах, що не передбачають регуляції (інгібування), лікування Менопуром слід розпочинати на 2-3 день менструального циклу. Рекомендована величина і режим дозування такі ж, як запропоновані для вищезгаданих протоколів із застосуванням агоністів ХГГ для регуляції.

Досягнувши оптимальної реакції організму, пацієнткам вводиться разова доза від 5000 до 10000 МО ХГГ для індукції остаточного дозрівання фолікула і підготовки до виходу овоциту. Пацієнткам слід знаходитися під ретельним спостереженням щонайменше протягом 2 тижнів після введення ХГГ. У разі підвищеної реакції на Менопур лікування слід припинити, а пацієнткам слід утриматися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції до початку наступного місячного циклу.

***Побічні реакції.***

Протягом лікування Менопуром у клінічних дослідженнях найчастіше повідомлялося про побічні реакції: абдомінальний біль, головний біль, реакції та біль у місці введення, з частотою до 10 %. У таблиці вказані найчастіші побічні реакції за органами та системами, отримані у клінічних випробуваннях.

<b>Класифікація за системами органів</b>	Часто ( $> 1/100$ , $< 1/10$ )
<i>Порушення з боку травного тракту</i>	Біль у животі, нудота, здуття живота
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Головний біль
<i>Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Синдром гіперстимуляції яєчників, біль у ділянці таза
<i>Загальні порушення та порушення у місці введення</i>	Біль та реакції у місці ін'єкції

За даними клінічних випробувань типовими симптомами з боку травного тракту пов'язаними з СГЯ були дискомфорт та здуття живота, нудота, блювання. Нечастим ускладненням при СГЯ є венозні тромбоемболічні розлади і перекручування яєчника.

Повідомлялося про алергічні реакції при застосуванні препаратів гонадотропінів: місцеві реакції з боку шкіри та загальні реакції, у тому числі анафілаксія.

Лікування лМГ найчастіше призводить до небажаної множинної вагітності. Вагітності, що виникли у зв'язку з лікуванням безпліддя гонадотропінами, частіше закінчуються абортами порівняно зі звичайними вагітностями.

Рідко розвиваються реакції гіперчутливості (підвищення температури тіла, висип на шкірі), набряк, біль або свербіж у місці ін'єкції.

У поодиноких випадках при тривалому застосуванні препарату можливе утворення антитіл, що призводить до неефективності проведеної терапії.

Лікування препаратами лМГ може спричинити гіперстимуляцію яєчників, яка клінічно виявляється після призначення, з метою овуляції, людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ). Це може призводити до утворення кіст яєчників великих розмірів. Крім того, при вираженій гіперстимуляції яєчників можуть спостерігатися асцит, гідроторакс, олігурія, артеріальна гіпотензія та явища тромбоемболії.

Можливий розвиток грипоподібних симптомів.

### **Передозування.**

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

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Менопур протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

**Діти.** Не застосовують дітям.

### **Особливості застосування.**

Менопур – сильнодіючий гонадотропний препарат, здатний викликати побічні ефекти різного ступеня тяжкості, його слід застосовувати винятково під наглядом лікаря, що добре володіє методами лікування безпліддя.

Терапія гонадотропінами потребує від лікарів певної затрати часу та вимагає ретельного і регулярного контролю реакції яєчників на лікування, що включає ультразвукове дослідження, бажано у поєднанні з визначенням рівня естрадіолу у плазмі крові. Існують суттєві відмінності між пацієнтами на введення менотропіну, у деяких із них - із дуже низькою відповіддю на лікування. Слід застосовувати найменшу дозу, що відповідає меті лікування.

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 пацієнок необхідно обстежувати на наявність гіпотиреоїдизму, адренкортикальної недостатності, гіперпролактинемії, гіпофізарної або гіпоталамічної пухлини, призначити відповідне лікування, передбачене при таких патологічних станах.

У пацієнок, яким проводиться стимуляція зростання фолікулів як у рамках лікування безпліддя у результаті ановуляції, так і в межах програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), може спостерігатися збільшення розміру яєчників або розвиватися синдром гіперстимуляції яєчників. Дотримання рекомендованого режиму дозування Менопуру і ретельний контроль реакції яєчників на лікування допоможуть мінімізувати ризик розвитку цих побічних ефектів. Експрес-оцінка показників дозрівання фолікулів вимагає від лікаря відповідного досвіду інтерпретації таких тестів.

#### *Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ)*

СГЯ – стан, 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 скупчення 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, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперітонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гострий легеневий дистрес-синдром та епізоди тромбоемболії.

Підвищена реакція яєчників на лікування гонадотропіном рідко призводить до СГЯ, за винятком випадків, коли для стимуляції овуляції застосовують ХГГ, тому у випадках виникнення СГЯ потрібно утриматися від застосування стимуляції за допомогою ХГГ, а також рекомендувати пацієнткам утримуватися від статевих контактів або використовувати бар'єрні методи контрацепції протягом 4 днів мінімум. СГЯ може мати швидкий початок (від доби до кількох днів) і є серйозним побічним ефектом, тому пацієнткам слід знаходитися під ретельним контролем лікаря щонайменше протягом

2 тижнів після введення ХГГ.

Дотримання рекомендованого режиму дозування 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 понизити ризик виникнення гіперстимуляції.

СГЯ може набути тяжких форм і бути тривалішим у разі настання вагітності. 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 пацієнок 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 пацієнок, у яких овуляція настає у результаті лікування гонадотропним гормоном, частішають випадки багатопліддя порівняно з вагітністю у результаті природного запліднення. Для мінімізації ризику багатопліддя необхідно вести ретельне спостереження за реакцією яєчників жінки.

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

До початку лікування пацієнок 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 мають більший ризик розвитку позаматкової вагітності, ніж у випадках здорового зачаття або лікування 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. На сьогодні ще не з'ясований зв'язок між лікуванням із застосуванням гонадотропіну і початковою схильністю до новоутворень у жінок, хворих на безпліддя.

### *Вроджені вади розвитку*

Поширеність вроджених вад розвитку плоду 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 тощо) та багатоплідної вагітності.

### *Тромбоемболічні порушення*

У жінок із підвищеним ризиком розвитку тромбоемболічних станів, зважаючи на спадкову схильність, істотне ожиріння (індекс маси тіла  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) або тромбофілії можуть розвиватися венозні або артеріальні тромбоемболічні порушення як під час, так і після закінчення лікування гонадотропіном. 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.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Є малоімовірна можливість впливу Менопуру на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами.

### ***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 може посилювати реакцію фолікулярного дозрівання. При сумісному застосуванні з агоністами гонадотропін-рилізінг фактора з метою гіпофізарної десенсибілізації можуть знадобитися вищі дози Менопуру для досягнення бажаної реакції з боку яєчників.

### **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 гіпогонадізмі), але в результаті

фолікули розвиваються ненормально, що асоційовано з низьким рівнем естрадіолу і може статися недостатнє дозрівання фолікулів.

Відповідно до дії ЛГ у відношенні підвищення продукції статевих стероїдних гормонів, рівень естрадіолу, пов'язаний з лікуванням Менопуром, є вищим, ніж з рекомбінантним ФСГ у підготовці регульованих циклів ЕКЗ/КСІ. Це питання має бути розглянуто при моніторингу відповіді пацієнта на основі рівня естрадіолу. Різниця у рівнях естрадіолу не знайдена при використанні низькодозових протоколів індукції овуляції в ановуляторних пацієнтів.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичний профіль ФСГ у Менопурі задокументований. Через 7 днів повторних введень 150 МО Менопуру для інгібуючої регуляції у здорових жінок-добровольців, максимальна концентрація ФСГ у плазмі крові (з базовою корекцією середне  $\pm$  SD) становила  $8,9 \pm 3,5$  МО/л і  $8,5 \pm 3,2$  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  $\pm$  стандартне відхилення) від  $30 \pm 11$  годин і  $27 \pm 9$  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.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***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.*

##### ***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.

***Термін придатності порошку.*** 2 роки.

***Термін придатності розчинника.*** 3 роки.

**Умови зберігання. 9.03.2017**