

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату  
**ХуМоГ-75 В.О.**  
**ХуМоГ-150 В.О.**  
(**HuMoG-75 HP**  
**HuMoG-150 HP**)

## **Склад:**

*діючі речовини:*

1 флакон містить менотропін високоочищений, еквівалентний активності фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) 75 МО або 150 МО та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) 75 МО або 150 МО у співвідношенні 1:1;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), сахароза, динатрію фосфат двозамісний безводний, натрію аскорбат, кислота фосфорна (розв.), натрію гідроксид (розв.).

*Розчинник:* натрію хлорид для ін'єкцій 0,9 %.

## **Лікарська форма.**

Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

## **Фармакотерапевтична група.**

Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Людський менопаузальний гонадотропін.

Код АТС G03G A02.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

У жінок:

- ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників);
- контрольована оваріальна гіперстимуляція, в т.ч. для індукції розвитку множинних фолікулів у рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій (наприклад, запліднення *in vitro*/перенесення ембріона (IVF/ET) і внутрішньоцитоплазматичного введення сперми (ICSI)).

У чоловіків:

- недостатність сперматогенезу, спричинена гіпогонадотропним гіпогонадізмом.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. Дитячий вік.

У жінок:

- вагітність та період годування груддю;
- кісти або збільшення розміру яєчників, не пов'язані із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність матки, передчасна менопауза, оклюзія труб;
- пухлини матки, яєчників або молочних залоз;
- вагінальна кровотеча невстановленої етіології.

У чоловіків:

- карцинома простати;
- пухлини яєчок.

У разі дисфункції щитовидної залози і надниркових залоз, гіперпролактинемії, можливо, у поєднанні з пухлинами гіпофіза або гіпоталамуса, до початку терапії із застосуванням ЛМГ слід провести відповідне лікування.

ХуМоГ не слід застосовувати, якщо неможливо досягти кінцевої мети лікування. Це стосується жінок з:

- первинною недостатністю яєчників;
- деформацією статевих органів, несумісною з вагітністю;
- міомою матки, несумісною з вагітністю.

Це стосується чоловіків з:

- первинною недостатністю яєчок.

### ***Спосіб застосування та дози.***

ХуМоГ призначений для внутрішньом'язового або підшкірного введення.

Тривалість лікування різна для різних показань.

Режими дозування, описані нижче, застосовуються як для підшкірного, так і для внутрішньом'язового введення.

### ***Жінки.***

У різних жінок і в різні періоди часу яєчники по-різному реагують на введення гонадотропінів. Отже, розробити універсальну схему дозування неможливо. Тому дозу препарату слід підбирати індивідуально відповідно до реакції яєчників. ХуМоГ можна застосовувати у вигляді монотерапії або вводити у поєднанні з агоністами або антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГН-РГ). Рекомендовані дози і тривалість лікування залежать від протоколу лікування, що застосовується.

### ***Ановуляція.***

Терапію ХуМоГом слід розпочинати протягом перших 7 днів менструального циклу. Протягом не менше 7 днів рекомендується вводити від 75 до 150 МО препарату. Подальший режим лікування пацієнтки слід підбирати індивідуально відповідно до результатів клінічного контролю (що включає ультразвукове обстеження, переважно у поєднанні з вимірюванням рівня естрадіолу). Дозу препарату не можна збільшувати раніше, ніж через 7 днів лікування, причому кожне збільшення дози не повинно перевищувати 75 МО. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 225 МО. У разі недостатньої реакції після 4 тижнів лікування цикл слід припинити і почати новий цикл з вищої дози.

Досягнувши оптимальної реакції наступного дня після останньої ін'єкції ХуМоГу, слід провести одну ін'єкцію від 5000 до 10 000 МО ХГЛ. Пацієнтка повинна мати статеві стосунки в день введення ХГЛ і наступного дня. Альтернативно може бути проведене внутрішньоматкове запліднення. Пацієнтка повинна знаходитися під пильним медичним контролем протягом не менше 2 тижнів після введення ХГЛ. Якщо спостерігається надмірна реакція на застосування препарату, курс лікування слід припинити і не вводити ХГЛ. Пацієнтка повинна використовувати негормональні контрацептиви або відмовитися від статевих стосунків до початку наступних менструальних кровотеч.

*Контрольована оваріальна гіперстимуляція для розвитку множинних фолікулів у рамках проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).*

Згідно з результатами клінічних досліджень щодо застосування лМГ сумісно із застосуванням агоніста ГН-РГ для десенсибілізації, терапію ХуМоГом слід розпочинати приблизно через 2 тижні після початку лікування агоністом. Протягом не менше 5 перших днів лікування рекомендується введення добової дози ХуМоГу, що становить від 150 до 225 МО. Відповідно до результатів клінічного контролю (що включає ультразвукові дослідження, переважно у поєднанні з вимірюванням рівня естрадіолу) слід індивідуально підбирати подальший режим лікування пацієнтки, причому кожне збільшення дози не повинно перевищувати 150 МО. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 450 МО. Загалом, тривалість лікування не повинна перевищувати 20 днів. При застосуванні протоколів без десенсибілізації терапію ХуМоГом слід розпочинати на

2-й або 3-й день менструального циклу. Рекомендується застосовувати те ж саме дозування і схему введення, що і для протоколів із застосуванням агоністів ГН-РГ для десенсибілізації.

Досягнувши оптимальної реакції для завершення фолікулярного дозрівання і підготовки до вивільнення ооцитів, слід провести одну ін'єкцію 10 000 МО ХГЛ. Пацієнтка має перебувати під пильним медичним контролем протягом щонайменше 2 тижнів після введення ХГЛ. Якщо спостерігається надмірна реакція на застосування препарату, курс лікування слід припинити і не вводити ХГЛ. Пацієнтка повинна використовувати негормональні контрацептиви або відмовитися від статевих стосунків до початку наступної менструальної кровотечі.

#### Чоловіки.

Після нормалізації рівня тестостерону за рахунок введення відповідної дози ХГЛ (наприклад, від 1500 до 5000 МО три рази на тиждень) протягом 4 - 6 місяців ХуМоГ слід вводити три рази на тиждень у дозі від 75 до 150 МО у поєднанні із введенням ХГЛ в рекомендованій дозі 1500 МО три рази на тиждень. Комбіноване лікування повинно тривати не менше 3-4 місяців до настання поліпшення сперматогенезу. Якщо у пацієнта протягом цього періоду не спостерігається реакції на лікування, потрібно подальше проведення комбінованої терапії до досягнення сперматогенезу. Сучасні клінічні дані показують, що для досягнення сперматогенезу необхідний 18-місячний курс лікування.

#### **Побічні реакції.**

Оцінка побічних реакцій ґрунтується на такій градації їхньої частоти:

- дуже поширені ( $\geq 1/10$ );
- поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- рідко поширені (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );
- дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ).

Клас системних органів	Дуже поширені ( $\geq 1/10$ )	Поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ )
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота, абдомінальний біль, блювання		
Загальні розлади і реакції у місці ін'єкції	Реакції* і біль у місці ін'єкції	Грипоподібні симптоми	Пропасниця	
З боку імунної системи				Гіперчутливість
З боку нервової системи		Головний біль		
З боку репродуктивної системи і молочних залоз		Легкий, помірний і тяжкий синдром гіпер-стимуляції яєчників		
З боку шкіри і підшкірних тканин		Висипання		

\* Реакції у місці ін'єкції спостерігалися у 55-60 % пацієнтів. Приблизно у 12 % випадків реакції оцінювалися як тяжкі. У більшості випадків подібні реакції спостерігалися після підшкірного введення. Після внутрішньом'язового введення реакції у місці ін'єкції спостерігалися майже в 13 % пацієнтів.

При лікуванні ХуМоГом спостерігалися поодинокі випадки анафілактичних реакцій.

У випадках оваріальної гіперстимуляції застосування гонадотропінів призводило до поодиноких випадків тромбоемболічних ускладнень і перекручення яєчників. Крім того,

при вираженій гіперстимуляції яєчників можуть спостерігатися асцит, гідроторакс, олігурія, артеріальна гіпотензія. Це може призводити до утворення кіст яєчників великих розмірів.

Вагітність, що настала внаслідок лікування безпліддя із застосуванням гонадотропінів, таких як ХуМоГ, частіше може завершитися спонтанним абортom, ніж нормальною вагітністю.

Чоловіки: при застосуванні гонадотропінів повідомлялося про випадки гінекомастії, акне і збільшення маси тіла.

### ***Передозування.***

Лікування із застосуванням лМГ може призводити до гіперстимуляції яєчників, що в більшості випадків стає клінічно значущим лише тоді, коли вводиться ХГЛ для ініціації овуляції.

При легкому ступені гіперстимуляції (ступінь I), що супроводжується незначним збільшенням яєчників (розмір яєчників 5-7 см), надмірною секрецією стероїдних гормонів і проблемами в абдомінальній ділянці, специфічне лікування не потрібне. Проте пацієнтка повинна бути поінформована про це і перебувати під пильним медичним контролем. При гіперстимуляції (ступінь II), що супроводжується кістами яєчників (розмір яєчників 8-10 см), абдомінальними симптомами, нудотою і блюванням, показані клінічний моніторинг і симптоматичне лікування або, за необхідності, внутрішньовенне введення кровозамінників з високою гемоконцентрацією. При гіперстимуляції тяжкого ступеня (ступінь III), що супроводжується великими кістами яєчників (розмір яєчників > 10 см), асцитами, гідротораксом, абдомінальним розтягненням, задишкою, утримуванням солей, згущенням крові, підвищеною в'язкістю крові, підвищеною агрегацією тромбоцитів з небезпекою розвитку тромбоемболії, обов'язкова госпіталізація пацієнтки, оскільки в таких випадках можуть розвинути загрозові для життя стани, що потребують інтенсивного медичного втручання.

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

Препарат протипоказано застосовувати у період вагітності та годування груддю.

### ***Діти.***

Препарат протипоказано застосовувати в педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

ХуМоГ має сильну гонадотропну активність, завдяки чому може спричинити побічні ефекти від легкого до тяжкого ступеня тяжкості. Тому препарат слід застосовувати лише під спостереженням лікарів, обізнаних із проблемами безпліддя і які мають досвід лікування цієї проблеми.

Безпечно і ефективно застосування ХуМоГу повинно проводитися під регулярним контролем оваріальної реакції, що проводиться за допомогою ультразвукового дослідження, головним чином у поєднанні з вимірюванням сироваткових рівнів естрадіолу. Реакція на введення ФСГ у пацієнтів може бути різною, причому у деяких з них - дуже низькою. Для досягнення цілей терапії слід застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату, що відповідає меті лікування.

Першу ін'єкцію ХуМоГом слід проводити під безпосереднім спостереженням лікаря.

### ***Жінки.***

До початку лікування за допомогою відповідних методів у подружньої пари слід підтвердити діагноз безпліддя і встановити можливі протипоказання до вагітності. Пацієнтів слід обстежувати на наявність гіпотиреозу, недостатності кори надниркових

залоз, гіперпролактинемії і пухлин гіпофіза або гіпоталамуса, після чого призначати їм відповідне лікування.

У пацієток, у яких в рамках лікування ановуляторного безпліддя або проведення ДРТ проводиться стимуляція фолікулярного зростання, може спостерігатися збільшення яєчників або гіперстимуляція. Подібні ризики можна мінімізувати, суворо дотримуючись рекомендованих доз і режиму введення препарату, а також проводячи моніторинг терапії.

Оцінка фолікулярного розвитку повинна проводитися лікарем, який має відповідний досвід.

#### *Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ).*

СГСЯ відрізняється від неускладненого збільшення яєчників і може виявлятися із зростанням ступеня тяжкості. Ознаки СГСЯ включають збільшення яєчників, високі рівні статевих гормонів і збільшення проникності судин. Остання ознака може призводити до накопичення рідини в перитонеальній, плевральній і, в окремих випадках, перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ можуть спостерігатися такі симптоми: абдомінальний біль, абдомінальне розтягнення, надмірне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія і шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання і діарея. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, згущення крові, порушення балансу електролітів, плевральний випіт, гідроторакс, прискорене дихання і тромбоемболія.

Надмірна оваріальна реакція на лікування гонадотропінами рідко призводить до розвитку СГСЯ доти, поки для ініціації овуляції не вводиться ХГЛ. Отже, при оваріальній гіперстимуляції не бажано вводити ХГЛ, необхідно порадити пацієнтці утримуватися від статевих зносин або використовувати негормональні контрацептиви протягом щонайменше 4 днів. СГСЯ може дуже швидко прогресувати (від 24 годин до декількох днів) і набувати серйозної симптоматики. Отже, пацієнтка повинна перебувати під медичним контролем протягом 2 тижнів після введення ХГЛ.

Мінімізувати ризик розвитку оваріальної гіперстимуляції і багатоплідної вагітності можна, дотримуючись рекомендованих доз і режиму введення препарату, а також контролюючи курс лікування. При проведенні ДРТ ризик розвитку гіперстимуляції можна знизити шляхом аспірації усіх фолікулів перед овуляцією.

СГСЯ може ставати тяжчим і тривалішим у разі настання вагітності. Найчастіше СГСЯ розвивається після завершення гормонального лікування і досягає максимальної частоти приблизно через 7-10 днів після закінчення лікування. Зазвичай СГСЯ минає спонтанно з початком менструації.

У разі тяжкого СГСЯ лікування гонадотропінами слід припинити (якщо це не було зроблено раніше), пацієнтку госпіталізувати і розпочати специфічне лікування СГСЯ.

СГСЯ частіше зустрічається у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПЯ).

#### *Багатоплідна вагітність.*

Багатоплідна вагітність підвищує ризик ускладнень для матері і дитини.

У пацієток, яким проводиться індукція овуляції із застосуванням ХуМоГу, ризик багатоплідної вагітності вищий, ніж при природному заплідненні. Для мінімізації ризику багатоплідної вагітності рекомендується проводити ретельний моніторинг оваріальної реакції.

У пацієток, яким проводяться процедури ДРТ, ризик багатоплідної вагітності головним чином залежить від кількості пересаджених ембріонів, їхньої якості і віку пацієнтки.

До початку лікування пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик багатоплідної вагітності.

#### *Передчасні пологи/спонтанний аборт.*

Передчасні пологи і спонтанні аборти частіше спостерігаються у пацієток, яким проводяться процедури ДРТ або стимуляція фолікулярного росту для ініціації овуляції, ніж у звичайній групі пацієток.

#### *Позаматкова вагітність.*

У жінок із захворюванням труб в анамнезі існує ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи настала ця вагітність внаслідок спонтанного запліднення, чи внаслідок лікування безпліддя. Повідомлялося, що після проведення IVF частота випадків позаматкової вагітності становила 2-5 % порівняно з 1-1,5 % випадків для звичайної групи пацієнток.

#### *Новоутворення органів репродуктивної системи.*

Повідомлялося про випадки розвитку доброякісних і злоякісних новоутворень яєчників і інших органів репродуктивної системи у жінок, яким проводилося декілька циклів запліднення.

Не відомо, чи підвищує лікування гонадотропінами базовий ризик розвитку таких пухлин у безплідних жінок.

#### *Уроджені вади розвитку.*

Поширеність уроджених вад розвитку після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж при спонтанному заплідненні. Ймовірно, це може бути зумовлено різницею в характеристиках батьків (наприклад, вік матері, характеристики сперми) і багатоплідною вагітністю.

#### *Тромбоемболія.*

У жінок із ризиком розвитку тромбоемболії, таким як власні або сімейні випадки цієї патології, при лікуванні гонадотропінами ризик може зростати. У таких жінок користь від застосування гонадотропінів слід співставити з можливим ризиком. Слід зазначити, що сама собою вагітність також є чинником ризику розвитку тромбоемболії.

#### *Чоловіки.*

Підвищені ендogenousні рівні ФСГ свідчать про первинні тестикулярні розлади. Такі пацієнти не реагують на лікування ХуМоГом/ХГЛ.

Для оцінки реакції пацієнта на терапію проводять аналіз сперми через 4-6 місяців після початку лікування.

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

Не впливає.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження лікарської взаємодії ХуМоГу не проводилися.

Навіть за відсутності клінічного досвіду очікується, що одночасне застосування ХуМоГу та кломифену цитрату може посилити фолікулярну реакцію. При застосуванні агоністів ГН-РГ для гіпофізарної десенсибілізації для досягнення належної фолікулярної реакції можуть знадобитися вищі дози ХуМоГу.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Діюча речовина препарату - людський менопаузальний гонадотропін високоочищений. Препарат містить фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони, які виробляються гіпофізом людини по 75 або 150 МО у співвідношенні 1:1. Діючу речовину отримують із сечі жінок у постменопаузальному періоді.

Менопаузальний гонадотропін чинить фолікулостимулюючу дію. Збільшує концентрацію статевих гормонів у плазмі. У жінок спричинює збільшення концентрації естрогенів у крові

та стимулює ріст яєчників, дозрівання в них фолікулів і овуляцію, викликає проліферацію ендометрія.

У чоловіків стимулює сперматогенез (за рахунок активації синтезу білків, що з'єднують андрогени в сім'яних каналцях та клітинах Сертолі). Посилює вироблення стероїдних гормонів статевими залозами. Ефективність, в основному, обумовлена дією ФСГ.

*Фармакокінетика.*

Одиничні дози менотропінів 300 МО (Європейська формула Ферінга) вводили підшкірно (SC) та внутрішньом'язово (IM) при перехресному дослідженні з двома періодами 16 здоровим жінкам, з пригніченням їх ендогенного фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону. Ґрунтуючись на співвідношенні ФСГ  $C_{max}$  та  $AUC_{0-v}$ , підшкірне та внутрішньом'язове введення менотропінів не є біоеквівалентним. Підшкірне введення менотропінів порівняно з внутрішньом'язовим завершується підвищенням  $C_{max}$  ФСГ та  $AUC_{0-v}$  на 35 та 20 % відповідно. Середні фактори акумуляції при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні 6 доз від 150 МО до 450 МО на добу становлять 1,6 та 1,4 відповідно. При введенні 6 доз підшкірно та внутрішньом'язово по 150 МО на добу концентрації ФСГ сироватки, що спостерігають, коливаються від 1,7 до 15,9 мМО/мл та від 0,5 до 10,1 мМО/мл відповідно. Концентрації ЛГ сироватки при підшкірному введенні багаторазової дози є низькими та варіюються. Видима тенденція у підвищенні концентрації ЛГ сироватки при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні доз 150-450 МО на добу не спостерігається. Після 6-ї дози уведених 150 МО на добу підшкірно або внутрішньом'язово діапазон вихідних корегованих концентрацій ЛГ сироватки становить 0-3,2 мМО/мл для обох шляхів введення.

*Абсорбція.* Середнім геометричним ФСГ  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  при введенні одноразової дози менотропінів підшкірно будуть 5,62 мМО/мл та 385,2 мМОхгод/мл відповідно; відповідне середнє геометричне для ФСГ  $t_{max}$  становить 12 годин. Середнє геометричне ФСГ  $C_{max}$  та  $AUC_{0-\infty}$  у відповідь на разову дозу внутрішньом'язово уведеного менотропіну становить 4,15 мМО/мл та 320,1 мМОхгод/мл відповідно; відповідне середнє геометричне для ФСГ  $t_{max}$  становить 18 годин.

*Поширення.* Поширення ФСГ та ЛГ у тканинах та органах людини не вивчалось.

*Метаболізм.* Метаболізм ФСГ та ЛГ на людях не вивчався.

*Виділення.* Середній період напіввиведення ФСГ при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні одноразової дози менотропінів становить 53,7 та 59,2 години відповідно.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* білий порошок або грудка.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Не заморожувати.

Відтворений розчин слід використовувати відразу ж після приготування.

Невикористаний розчин викидають.

### **Упаковка.**

1 флакон з ліофілізатом у комплекті з 1 ампулою з розчинником по 1 мл (розчин натрію хлориду 0,9 %) у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед.

**Місцезнаходження.**

Плот № К-27,

Едішінал Ем. Ай. Ді. Сі.

Амбернат (Е) – 421 501,

Індія.