

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
МЕРІОНАЛ
(MERIONAL®)

Склад:

діюча речовина: human menopausal gonadotropin;

1 флакон з сухим препаратом містить діючу речовину менотропін (людський менопаузальний гонадотропін, ЛМГ), що відповідає 75 МО чи 150 МО ФСГ (фолікулостимулюючий гормон) і 75 МО чи 150 МО ЛГ (лютеїнізуючий гормон);

допоміжна речовина: лактоза, моногідрат;

розчинник: 1 ампула містить 1 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

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

Основні фізико-хімічні властивості:

1 флакон з діючою речовиною містить ліофілізовану масу або порошок білого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозору, безбарвну рідину без запаху та сторонніх часток.

Фармакотерапевтична група.

Гонадотропні гормони. Людський менопаузальний гонадотропін.

Код АТХ G03G A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина препарату Меріонал – людський менопаузальний гонадотропін високоочищений. Препарат містить фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) і лютеїнізуючий гормон (ЛГ), які продукуються гіпофізом людини. Діючу речовину для препарату Меріонал отримують із сечі жінок у постменопаузальному періоді. Для препарату характерна фолікулостимулювальна і лютеїностимулювальна активність. Меріонал у жінок спричиняє підвищення рівня естрогенів у крові, зростання та визрівання фолікулів, стимулює проліферацію ендометрія та овуляцію.

Специфічні гонадотропні рецептори існують тільки в гонадних тканинах. Меріонал впливає на поверхню клітин у тектотомозному та жовтому тілі та на великі гранульозні клітини фолікула. ФСГ впливає на поверхню малих гранульозних клітин фолікула у яєчнику. Рецептори ЛГ та ФСГ пов'язані з аденілциклазою, за рахунок гуанін-нуклеотид регулюючого білка (G_s). Зростання внутрішньоклітинної циклічної АТФ спричиняє зростання мітохондріал-ферментного комплексу, який окислює бокову ланку холестерину. Ця реакція є лімітуючим фактором, що стимулює гонадогенез.

ФСГ і ЛГ необхідні для нормального дозрівання гамет (фолікулогенезу у жінок) і синтезу статевих гормонів. У ряді випадків при порушенні функції статевих залоз Меріонал застосовують для стимуляції цих процесів. Крім того, препарат можна застосовувати для стимуляції розвитку більш ніж одного фолікула у програмах допоміжної репродукції.

Фармакокінетика.

Гонадотропіни ефективні тільки при внутрішньом'язовому або підшкірному введенні. Зниження концентрації ФСГ і ЛГ проходить двофазно. Період напіввиведення першої фази: ФСГ – 4 години; ЛГ – 20 хвилин; період напіввиведення другої фази: ФСГ – 70 годин; ЛГ – 4 години. Виведення продуктів перетворення з організму проходить завдяки гломерулярній фільтрації з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Стимуляція дозрівання фолікул при безплідді жінок. Ановуляторний цикл (включно з синдромом полікістозних яєчників) у жінок, нечутливих до лікування кломіфену цитратом; проведення допоміжних репродуктивних технологій (ART), наприклад IVF (запліднення *in vitro*), GIFT (перенесення гамет у маткові труби), для настання запліднення (стимуляція множинних фолікулів).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Передчасна менопауза; стерильність, пов'язана з погіршенням нормального фолікулярного дозрівання; безпліддя з порушенням розвитку нормального фолікула (наприклад, при патології маткових труб або шийки матки), крім випадків участі у програмах допоміжних репродуктивних технологій; гіпергонадотропна недостатність яєчників; фіброзні пухлини матки, несумісні з вагітністю; кісти або збільшення розміру яєчників, не пов'язані з синдромом полікістозних яєчників; первинна недостатність яєчників; аномалії розвитку статевих органів, несумісні з вагітністю; міоми матки; гінекологічні кровотечі нез'ясованої етіології; гіперпролактинемія; ендокринопатія тиреоїдного чи наднирковозалозного походження; пухлина гіпофіза чи гіпоталамуса; пухлина матки, яєчників або молочних залоз. Період вагітності або годування груддю.

Підвищена чутливість до гонадотропіну або до інших компонентів препарату в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні Меріоналу та кломіфену цитрату можливе потенціювання

реакції з боку фолікул. Одночасне застосування з агоністами гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) може індукувати десенситизацію гіпофіза (необхідно збільшити дозу Меріоналу) для отримання адекватної реакції з боку яєчників.

Особливості застосування.

Лікування Меріоналом безпліддя слід розпочинати тільки після призначення лікаря. Необхідно виключити такі причини безпліддя, як механічна, імунологічна чи андрогенна. Перед лікуванням препаратом пацієнтка та її партнер повинні пройти обстеження для виявлення протипоказань. Пацієнти повинні бути проінформовані про особливості лікування препаратом та можливі ризики його застосування. Перед початком лікування безпліддя у жінок слід оцінити функціональний стан яєчників (УЗД і рівень естрадіолу в плазмі крові). У процесі лікування ці дослідження слід виконувати щоденно або через день до появи реакції, яка може бути оцінена за цервікальним індексом. Ретельний нагляд за станом пацієнтки потрібен протягом усього курсу лікування.

Перед лікуванням Меріоналом потрібно провести обстеження для виключення патологій функціонування статевих органів або негонадних ендокринопатій.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

СГЯ – стан, що відрізняється від неускладненого збільшення яєчників. СГЯ є синдромом, який з'являється сам по собі, а тяжкість його симптомів може наростати. Синдром проявляється значним збільшенням розмірів яєчників, підвищенням рівня статевих стероїдних гормонів, а також підвищенням проникності кровоносних судин, що може призводити до скупчення рідини у черевній, плевральній і у виняткових випадках – перикардіальній порожнинах.

У тяжких випадках СГЯ можуть спостерігатися такі симптоми: абдомінальний біль, напруженість живота, великі кісти яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігоурія; шлунково-кишкові розлади, включаючи нудоту, блювання, діарею; гіповолемія, гемоконцентрація, дисбаланс електролітів, асцит, гемоперитонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гострий легеневий дистрес, тромбоемболічні випадки.

Підвищена реакція яєчників на лікування гонадотропіном рідко призводить до СГЯ, за винятком випадків, коли для стимуляції овуляції застосовують людський хоріонічний гонадотропін (лХГ). Тому у разі виникнення СГЯ потрібно утриматися від застосування стимуляції за допомогою лХГ, 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 лХГ.

Щоб звести до мінімуму ризик СГЯ або багатоплідної вагітності, рекомендовано контролювати рівень естрадіолу крові та проводити ультразвукове дослідження яєчників. При ановуляції ризик СГЯ або багатоплідної вагітності збільшується при рівні в сироватці крові естрадіолу > 900 пг/мл (3300 пмоль/л) та більше 3 фолікулів діаметром від 14 мм; у разі множинної фолікулярної стимуляції (програми допоміжних репродуктивних технологій) рівень естрадіолу плазми крові > 3000 пг/мл (11000 пмоль/мл) у разі наявності 20 фолікулів діаметром $\geq$ 12 мм. Коли рівень естрадіолу плазми крові > 5500 пг/мл (20200 пмоль/л) або кількість фолікулів 40 та більше, ХГТ не призначається.

Дотримання рекомендованого дозування препарату, режиму введення та моніторинг терапії знизить частоту гіперстимуляції яєчників та багатоплідної вагітності (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

При проведенні програм допоміжних репродуктивних технологій (ART) аспірація всіх фолікулів до настання овуляції допоможе зменшити ризик виникнення гіперстимуляції.

СГЯ може бути більш тяжким та тривалим, якщо настає вагітність. Найчастіше СГЯ відбувається близько 7–10 днів після припинення гормонального лікування. Як правило, СГЯ зникає спонтанно з початком менструації.

У пацієнок із синдромом полікістозних яєчників СГЯ виникає з більшою частотою.

Для виключення цього синдрому пацієнтка протягом курсу лікування та через 2 тижні після його закінчення підлягає клінічному та ендокринологічному обстеженню.

Значні дози Меріоналу, як правило, не спричиняють синдрому гіперстимуляції. Його може спричинити гонадотропін. Якщо спостерігається гіперстимуляція, яка виявляється при клінічному та/або ультразвуковому обстеженні, застосування Меріоналу потрібно припинити. Симптоми гіперстимуляції, як правило, з'являються на 4–8 день застосування гонадотропіну. Відповідно, моніторинг стану пацієнта слід проводити протягом 2 тижнів після останньої ін'єкції. Якщо симптоми, подібні до гіперстимуляції, спостерігаються протягом 3 тижнів або більше після закінчення терапії Меріоналом, це може бути ознакою позаматкової вагітності або спонтанного аборту. При гіперстимуляції середньої тяжкості достатньо ретельного спостереження. При посиленні симптоматики рекомендується госпіталізація та проведення електролітичних та гемодинамічних тестів.

У деяких пацієнтів, особливо із синдромом Штейна – Левенталю, можливе виникнення кісти яєчника. Це проявляється болем різної інтенсивності у черевній порожнині і потребує припинення лікування з подальшим обстеженням.

Хоча ризик виникнення гіперстимуляції яєчників та формування кісти при лікуванні Меріоналом низький ($> 1\%$, а у групі ризику $> 4\%$), для зменшення ризику цих побічних ефектів рекомендується суворо дотримуватися режиму дозування Меріоналу. При перших ознаках розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (біль у животі та пальпаторно виявлені лікарем або визначені УЗД утворення внизу живота) лікування слід негайно припинити. У разі появи синдрому гіперстимуляції яєчників вводити овуляторну дозу ЛХГ протипоказано. У разі настання вагітності симптоми надмірної гіперстимуляції можуть посилюватись і спостерігатись протягом тривалого часу, створюючи загрозу для життя пацієнтки.

Багатоплідна вагітність.

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

У пацієнок, які проходять програми допоміжних репродуктивних технологій (ART), ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином з кількістю перенесених ембріонів, їх якістю та віком пацієнтки.

Часто під час лікування Меріоналом у 20 % випадків розвивається багатоплідна вагітність, як правило, парна. При застосуванні препарату у репродуктивних програмах ризик виникнення багатоплідної вагітності посилюється пропорційно до кількості трансплантованих ембріонів та ооцитів.

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 (ART), ніж у разі природнього зачаття.

Ектопічна вагітність.

Жінки, які мають в анамнезі захворювання матки, мають підвищений ризик розвитку ектопічної вагітності, незалежно від того, є вагітність результатом спонтанного зачаття чи лікування безпліддя. Поширеність позаматкової вагітності після проведення IVF (запліднення *in vitro*) становить 2-5 %, порівняно з 1-1,5 % у загальній популяції.

Ектопічна вагітність може спостерігатися внаслідок трубних порушень. Таким чином, лікування не посилює ризику.

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, які страждають на безпліддя.

Вроджені вади розвитку.

Розповсюдженість вроджених вад розвитку плода у жінок після проведення програми допоміжних репродуктивних технологій (ART) може незначно перевищувати кількість таких вад при природньому зачатті. Вважається, що це може бути результатом індивідуальних особливостей батьків (наприклад, вік матері, характеристики сперми) та багатоплідної вагітності.

Тромбоемболічні порушення.

Тромбоемболічний стан може розвинутися під час і після стимуляції гонадотропінами при наявності високих факторів ризику у жінок з ожирінням, індивідуальною чи спадковою схильністю до них. Слід зазначити, що сама по собі вагітність також несе підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень.

Інфекційні захворювання.

При застосуванні лікарських засобів, отриманих з сечі людини, не може бути повністю виключена можливість передачі інфекційних агентів. Це стосується відомих та невідомих вірусів та патогенів. Однак цей ризик знижується процесом екстракції/очищення, що включає етапи вірусної інактивації/видалення. Ці етапи були перевірені з використанням моделей

вірусів, зокрема вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу герпесу та папіломавірусу. На сьогодні відсутній досвід передачі вірусів при введенні гонадотропінів, отриманих із сечі людини.

Перед призначенням препарату необхідно провести відповідне лікування при порушеннях функції щитовидної залози або кори надниркових залоз, гіперпролактинемії різної етіології, пухлині гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження у людей і тварин показали, що існує ризик для плода. Отже, ризики, пов'язані з призначенням цього препарату вагітним жінкам перевищують можливу користь. Препарат протипоказаний у період вагітності. Невідомо, чи виводиться людський менопаузальний гонадотропін із грудним молоком та як він може впливати на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Цей препарат протипоказаний у період годування груддю.

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

Немає повідомлень щодо дослідження впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Меріонал вводять внутрішньом'язово або підшкірно після розчинення у доданому розчиннику. Розчин для ін'єкцій готують безпосередньо перед введенням. Приготований розчин використовують одразу після приготування.

Стимуляція овуляції. Мета лікування – спричинити разове дозрівання фолікул протягом декількох днів за допомогою індивідуально підібраних доз Меріоналу шляхом індукції овуляції ін'єкцією людського менопаузального гонадотропіну.

Дозрівання фолікул оцінюється контролем рівня гормонів і клінічними спостереженнями. Контроль рівня гормонів включає оцінку рівня естрогенів у плазмі крові. Клінічні спостереження передбачають контроль базальної температури, ультразвукову оцінку розміру фолікул, аналіз цервікального слизу.

Застосування Меріоналу припиняють, якщо рівень естрогену та розмір фолікул у пацієнтки у передовуляторній фазі становлять: плазмові естрогени – 1,1-2,9 пМоль/мл; діаметр домінантних фолікул – 18-22 мм; цервікальний рахунок за Інслером – $\geq 8-12$.

Ановуляторний цикл. Існують значні розбіжності реакції яєчників на екзогенні гонадотропіни, тому схема застосування препарату повинна бути індивідуальна. При підборі доз потрібен

контроль рівня естрогенів (кров, сеча), ультразвукове дослідження та/або клінічна оцінка активності естрогенів у динаміці. При завищеній дозі препарату спостерігається множинне одно- або двобічне зростання фолікулів. Як правило, рекомендується послідовна схема лікування. У цьому випадку терапія починається зі щоденного застосування Меріоналу у перші сім днів менструального циклу. Рекомендована схема лікування наведена нижче.

Першу ін'єкцію 1 флакона Меріоналу з дозуванням 75 МО внутрішньом'язово або підшкірно проводять на 4-5-ту добу після початку менструації або її індукції. Щоденне застосування 1 флакона Меріоналу з дозуванням 75 МО проводять у наступні 7-12 днів максимум до повного дозрівання фолікулів. Результат слід оцінювати щоденно ультразвуковим обстеженням та контролем естрогенів у крові. Якщо бажаного ефекту не досягнуто, щоденну дозу збільшують до 150 МО (2 флакони Меріоналу з дозуванням 75 МО або 1 флакон з дозуванням 150 МО). Щоденні дози понад 150 МО можна застосовувати тільки за умов особливо ретельного контролю за пацієнтом. Максимальна щоденна доза Меріоналу не має перевищувати 450 МО (6 флаконів з дозуванням 75 МО або 3 флакони з дозуванням 150 МО). При швидкому рості естрогену у плазмі крові ($> 100\%$ протягом 2-3 днів) дозу Меріоналу зменшують. Через 24-48 годин після останньої ін'єкції Меріоналу проводять разову ін'єкцію хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) 5000-10 000 МО та остаточну клінічну та біохімічну оцінку адекватності дозрівання фолікулів. Овуляція починається через 32-48 годин. У день ін'єкції хоріонічного гонадотропіну пацієнтці рекомендується провести статевий акт і повторити його наступного дня.

У разі відсутності овуляції повторюють застосування хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ).

Меріонал можна застосовувати через день, але щоденне ведення Меріоналу, як правило, застосовують частіше.

Курс лікування можна повторювати до 2 разів за умов ретельного моніторингу стану пацієнтки.

Жінки, яким проводять контрольовану оваріальну стимуляцію при використанні допоміжних репродуктивних методик. У програмах допоміжної репродукції для стимуляції росту фолікулів, як правило, використовується щоденне введення 150-300 МО Меріоналу внутрішньом'язово чи підшкірно, починаючи з третього дня менструального циклу до досягнення дозрівання фолікулів. Якщо Меріонал застосовують разом з ФСГ, його дозу необхідно зменшити. Дозрівання фолікулів контролюється шляхом визначення рівня естрогенів, проведення ультразвукового дослідження та/або клінічної оцінки естрагенної активності. Стимуляцію овуляції проводять ін'єкцією 5000-10000 МО хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ).

Діти.

Меріонал протипоказаний дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Ефект передозування при застосуванні Меріоналу невідомий. Однак не можна виключати розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників. Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення.

З боку судинної системи: дуже рідко – тромбоемболія, часто – припливи.

З боку травного тракту: інколи можливий абдомінальний біль та біль внизу живота, метеоризм, нудота, блювання, діарея.

З боку кістково-м'язової системи: біль у спині.

З боку шкіри: дуже рідко – еритема, висипання на шкірі, набряк обличчя.

З боку репродуктивної системи: лікування препаратами лМГ може призводити до гіперстимуляції яєчників, яка клінічно виявляється після призначення для овуляції людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ). Це може призводити до утворення кіст яєчників великих розмірів. Крім того, при вираженій гіперстимуляції яєчників можуть виникати асцит, гідроторакс, олігурія, гіпотензія та явища тромбоемболії; рідко – перекручування яєчника, часто – спазм матки; підвищення ризику позаматкової і багатоплідної вагітності.

З боку імунної системи: рідко розвиваються реакції гіперчутливості, включаючи підвищення температури тіла.

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

Загальні розлади та реакції у місці застосування: часто – слабкість, в'ялість, ризик інфекційної передачі, реакції у ділянці застосування препарату, включаючи біль, почервоніння, синці, набряк та/або свербіж та біль у місці ін'єкції.

Якщо сечові рівні естрогену перевищують 540 нмоль (150 мг)/24 години або рівень плазмового 17 β -естрадіолу перевищує 3000 пмоль/л (800 пікограм/мл), або зростають значень інших показників, спостерігається гіперзбудження, застосування Меріоналу потрібно негайно призупинити. Гіперзбудження може бути небезпечним для життя і характеризується великими яєчковими кістами, при розриві яких спостерігаються гострий біль у животі, асцит, тромбоемболічні ускладнення.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Несумісність.

Меріонал слід розводити 0,9 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій. Дані про несумісність

відсутні.

Упаковка.

По 75 МО або 150 МО ліофілізованого порошку у скляних флаконах разом з розчинником №1 у картонній коробці; по 10 картонних коробок у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ІБСА Інститут Біохімік С.А., Швейцарія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа аль Понте 13, 6903 Лугано, Швейцарія.