

**Инструкция
по медицинскому применению лекарственного препарата
МЕРИОНАЛ® ВО**

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства. Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь. Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу. Это лекарство назначено лично Вам, его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Торговое наименование: Мерионал® ВО

МНН: Гонадотропин Менопаузальный человеческий (Менотропин, чМГ)

Лекарственная форма: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций 75 МЕ или 150 МЕ в комплекте с растворителем

Состав:

Один флакон содержит менотропин (чМГ) эквивалентно ФСГ 75МЕ и ЛГ 75МЕ или ФСГ 150МЕ и ЛГ 150МЕ; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат. Растворитель: 0,9% раствор натрия хлорида.

Код АТХ: G03GA02

Фармакотерапевтическая группа: фолликулостимулирующее средство.

Описание: уплотненная масса от белого до светло-желтого цвета. Растворитель прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

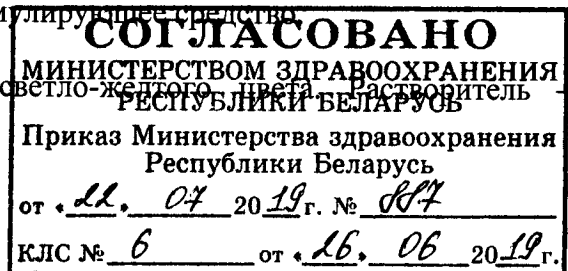
Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Мерионал ВО является препаратом человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ), высокой степени очистки. Относится к группе менотропинов. Соотношение биологической активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) составляет 1:1. Препарат получают из мочи женщин в постменопаузе. Специфические рецепторы к гонадотропинам присутствуют только в тканях половых органов. В яичниках ЛГ связывается с рецепторами на поверхности тека-клеток и желтого тела, а также с гранулезными клетками больших фолликулов.

ФСГ связывается с рецепторами на поверхности гранулезных клеток небольших фолликулов в яичниках и клеток Сертолли в яичках.

Рецепторы к ЛГ и ФСГ связаны с аденилатциклазой посредством гуанин-нуклеотид-связывающего регуляторного белка (Gs-белка). Повышение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ) вызывает увеличение количества митохондриального энзиматического комплекса, который путем окисления расщепляет боковые цепи холестерина; данная реакция является лимитирующей стадией в процессе превращения холестерина в прегненалон. Хотя механизм стимулирования гаметогенеза гонадотропинами неизвестен, он также осуществляется с участием циклического АМФ.



Фармакокинетика

Всасывание

После однократного подкожного и внутримышечного введения в дозе 300МЕ время достижения максимальной концентрации ФСГ в плазме (T_{max}) составляет 21,8 и 19,4 часов, соответственно; время достижения максимальной концентрации ЛГ в плазме (T_{max}) составляет 9,8 и 9,1 часов, соответственно.

При однократном подкожном и внутримышечном введении в дозе 300МЕ максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ФСГ составляет в среднем 7,5 и 6,5 мМЕ/мл, соответственно; максимальная концентрация в плазме (C_{max}) ЛГ составляет в среднем 0,47 и 0,63 мМЕ/мл, соответственно.

О.Г. ЛАСОВИЧ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь от 11.08.2019 № 109

Выведение

Период полувыведения ФСГ из сыворотки составляет 45,2 часа (при внутримышечном введении) и 41,1 часа (при подкожном введении). Человеческий менопаузальный гормон экскретируется преимущественно в мочу.

Фармакокинетика в особых группах пациентов.

Неизвестно, изменяются ли фармакокинетические параметры у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Показания к применению

Стимуляция развития фолликулов при лечении бесплодия.

Простая стимуляция фолликулов

Гипо- и нормогонадотропная аменорея, олигоменорея, ановуляторные циклы и недостаточность лютеиновой фазы цикла с неудовлетворительной реакцией на лечение кломифеном.

Множественная стимуляция фолликулов

Индукция контролируемой суперовуляции у пациенток, подвергающихся медицинской вспомогательной репродукции.

Мерионал ВО может применяться только под строгим врачебным контролем.

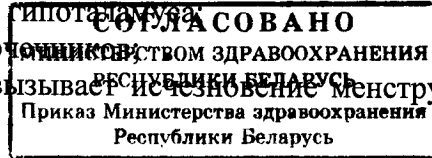
Цель лечения заключается в стимуляции развития фолликулов при помощи индивидуально подобранных доз Мерионала ВО. Развитие фолликулов оценивается при помощи регулярных ультразвуковых исследований и контроля гормонов (эстрогенов). Только ультразвуковое исследование позволяет определить размер и количество развивающихся фолликулов. Цель данных исследований заключается в мониторинге реакции яичников на лечение, а также в определении подходящего момента для индукции овуляции при помощи ХГЧ. Кроме того, они необходимы для ранней диагностики потенциальной гиперстимуляции яичников.

Противопоказания

Применение Мерионала ВО противопоказано в следующих случаях:

- гиперчувствительность к одному из его компонентов;
- предполагаемая или подтвержденная беременность и лактация;

- первичная недостаточность яичников (Hypergonadotropic hypogonadizm);
- бесплодие, не связанное с нарушением фолликулогенеза (за исключением программ вспомогательной репродукции);
- увеличение яичников или кисты яичников, не связанные с синдромом поликистозных яичников;
- гинекологические кровотечения неустановленного происхождения;
- опухоли яичников, матки, молочной железы, гипофиза, гипоталамуса;
- нелеченная дисфункция щитовидной железы или надпочечников;
- увеличение концентрации гормона пролактина (это вызывает исчезновение менструаций или выделение молока из молочных желез).



С осторожностью

Наличие факторов риска тромбоза, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, тяжелая степень ожирения (индекс массы тела > 30 кг/м²) или тромбофилия, так как в этом случае существует повышенный риск венозной или артериальной тромбоза в процессе или после лечения гонадотропинами. В этом случае польза от лечения гонадотропинами должна превосходить риск от их применения.

Перед началом лечения следует точно определить причины бесплодия пары при помощи исследований активности яичников и поиска оснований, препятствующих наступлению беременности.

Способ применения и дозы

Простая стимуляция фолликулов

Как правило, лечение начинается в первую неделю цикла после спонтанной или индуцированной менструации с введением 75 МЕ лекарственного препарата в день (или 150 МЕ через день). Лечение продолжается до тех пор, пока не будет достигнут необходимый уровень эстрогена (плазменный уровень эстрадиола = 1,1-2,9 нмоль/л = 300-800 пг/мл) и достаточное развитие фолликулов (диаметр ≤ 18 мм).

В случае недостаточной реакции яичников лечение может быть прекращено либо продолжено посредством повышения дозы до 150 МЕ в день. Перед повышением дозы необходимо провести еще два курса лечения по той же схеме.

При слишком быстром повышении уровней эстрогена в плазме ($> 100\%$ в течение 2-3 дней) дозировка Мерионала ВО должна быть снижена.

Как правило, один курс лечения Мерионалом ВО продолжается в течение 7-12 дней (максимум).

Множественная стимуляция фолликулов

Как правило, доза, составляющая 150-300 МЕ, вводится на 2-й или 3-й день цикла до достижения достаточного развития фолликулов. В отдельных случаях (при неудовлетворительной реакции пациентки) могут потребоваться более высокие дозы.

В большинстве случаев максимальная продолжительность лечения составляет 10 дней. Если Мерионал ВО применяется в сочетании с фолликулостимулирующим гормоном, дозировки должны быть соответственно снижены.

Стимуляция овуляции

Через 24-48 часов после последней инъекции Мерионала ВО вводится однократная доза от 5000 до 10000 МЕ хориогонического гормона (ХГЧ) при условии, что результаты

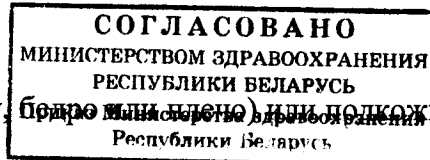
клинических и эндокринологических тестов свидетельствуют о достаточной, но не избыточной реакции яичников.

Овуляция происходит через 32-48 часов.

Пациенткам рекомендуется иметь половые контакты каждый день с момента введения ХГЧ до момента предполагаемой овуляции. Если, несмотря на овуляцию, беременность не наступила, лечение может быть продолжено по аналогичной схеме, при этом перед повышением дозы необходимо повторить два курса лечения.

Способ применения

Мерионал ВО можно вводить внутримышечно (в ягодицу, бедро или плечо) или подкожно (в живот или бедро).



Предупреждения и меры предосторожности

Лечение гонадотропинами должно осуществляться только врачами, имеющими опыт в диагностике и лечении проблем бесплодия после исключения всех возможных причин бесплодия (механических, иммунологических или андрологических) при условии наличия необходимого оборудования для проведения клинических и эндокринологических тестов.

Перед началом лечения следует проанализировать причины бесплодия пары. Кроме того, должны быть исключены любые возможные противопоказания для беременности. Пара должна быть предупреждена о том, что лечение бесплодия при помощи гонадотропинов сопряжено с определенными рисками:

Синдром гиперстимуляции яичников

Вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников может быть минимизирована при соблюдении рекомендованной дозы. Однако все равно следует принимать во внимание риск гиперстимуляции яичников или суперовуляции. По этой причине следует внимательно наблюдать за пациенткой на протяжении всего курса лечения и в течение 2 недель после введения ВОЧ.

В ходе клинических исследований вероятность развития тяжелой гиперстимуляции яичников составляла менее 1%.

Как правило, избыточные реакции яичников, вызванные применением только Мерионала ВО, приводят к тяжелым побочным эффектам у пациенток, получавших ХГЧ для стимуляции овуляции (обычно через 1-2 недели после введения ХГЧ и наступления овуляции), либо у беременных пациенток.

При появлении таких симптомов, как боль и/или напряжение в животе (возможно сопровождающаяся тошнотой или рвотой) или гипертрофия яичников, а также если уровни эстрогена или результаты ультразвукового исследования предполагают избыточную реакцию яичников, применение Мерионала ВО должно быть прекращено.

Критериями оценки избыточной реакции яичников при простой стимуляции фолликулов являются: повышение плазменного уровня эстрадиола более чем на 4000 пмоль/л или 110 пг/мл и/или наличие более 3 фолликулов со средним диаметром 16 мм.

Риск развития гиперстимуляции выше в случае множественной стимуляции фолликулов, когда плазменные уровни эстрадиола превышают 11 нмоль/л или 3000 пг/мл и имеется 20 фолликулов со средним диаметром 12 мм.

Уровни эстрадиола, превышающие 20 нмоль/л или 5500 пг/мл, и наличие более 40 фолликулов являются противопоказаниями для введения ХГЧ. В этом случае пациентке рекомендуется воздержаться от половых контактов.

Гиперстимуляция яичников, асцит с плевральным выпотом или без него, гидроторакс или гемоконцентрация могут привести к вторичному гиперальдостеронизму или гиперкоагуляции. Эти симптомы могут контролироваться при помощи соответствующих

мер, исключая обследования брюшной полости, которые не являются строго необходимыми.

При отсутствии беременности данные симптомы исчезнут самостоятельно при наступлении следующей менструации. В тяжелых случаях требуется интенсивная терапия.

При множественной стимуляции фолликулов риск гиперстимуляции яичников может быть снижен путем аспирации всех фолликулов до наступления овуляции.

Многоплодная беременность

Вероятность наступления многоплодной беременности при применении Мерionala BO/УГЧ составляет около 20%. В большинстве случаев это близнецы.

У пациенток, подвергающихся медицинской вспомогательной репродукции, риск многоплодной беременности имеет отношение к количеству имплантированных ооцитов или эмбрионов.

СОГЛАСОВАНО
 при применении Мерionala BO/УГЧ
 Министерством здравоохранения
 Республики Беларусь
 Директор Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Прерывание беременности

Вероятность прерывания беременности является более высокой, чем в общей популяции, но она сопоставима с таковой среди женщин с нарушениями фертильности. Риск эктопической беременности более высок у женщин с заболеваниями маточных труб в анамнезе.

Канцерогенность и мутагенность

Долгосрочные исследования токсичности на животных для выявления канцерогенного и мутагенного воздействия менотропинов не проводились.

Взаимодействия

До настоящего времени не сообщалось о клинически значимых взаимодействиях с другими лекарственными средствами. При использовании в целях десенсибилизации гипофиза антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона, для достижения необходимой реакции фолликулов могут потребоваться более высокие дозы Мерionala BO.

Беременность/Лактация

На основании опытов с участием человека и животных имеются указания на риск для плода, при этом потенциальные риски превосходят терапевтическую пользу. По этой причине данный лекарственный препарат противопоказан беременным женщинам.

Неизвестно, проникает ли ЧМГ в грудное молоко, и какое влияние он может оказать на младенцев, находящихся на грудном вскармливании. По этой причине Мерional BO противопоказан в период лактации.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и иными механизмами
 Мерional BO не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и иными механизмами.

Побочные эффекты

Побочные эффекты перечислены по системно-органным классам и частоте возникновения:
Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10'000 <1/1000), очень редко (<1/10'000).

Осложнения общего характера и реакции в месте введения:

Часто: местные реакции в месте инъекции. Простудоподобные симптомы, такие как лихорадка, боль в суставах, боль в животе, болезненность молочных желез.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: умеренная или средняя гиперстимуляция яичников, увеличение яичников, кисты яичников, нежелательная многоплодная беременность.

Редко: тяжелая гиперстимуляция яичников, сопровождающаяся асцитом, гидротораксом, абдоминальным кровотечением, диареей, гемоконцентрацией, олигурией и гипотонией.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

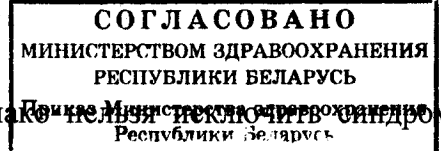
Часто: метеоризм, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Редко: артериальная тромбоэмболия, окклюзия периферических и церебральных вен, легочная эмболия или инфаркт.

Передозировка

Влияние передозировки Мериналом ВО неизвестно. Однако не исключен синдром гиперстимуляции яичников.



Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Готовый раствор использовать немедленно.

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска

Картонная пачка, содержащая 1 флакон с лиофилизированным порошком (75МЕ или 150МЕ) и 1 ампулу с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида 1мл), вместе с инструкцией по применению.

Картонная пачка, содержащая 10 флаконов с лиофилизированным порошком (75МЕ или 150МЕ) и 10 ампул с растворителем (0,9% раствор натрия хлорида 1мл), вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

Срок годности лиофилизированного порошка – 24 месяца; растворителя – 5 лет.

Срок годности комплекта устанавливается по компоненту с наименьшим сроком годности.

Не использовать по истечении срока годности.

Производитель:

ИБСА Институт Биохимии С.А.,

CH-6903 Лугано Швейцария