

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Мерионал****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Мерионал**МНН или группировочное наименование:** менотропины&**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения**Состав**1 флакон с лиофилизатом содержит:

*Действующее вещество* — высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин чМГ (менотропин) 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ, 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ

*Вспомогательный компонент* - лактозы моногидрат 10,00 мг

1 ампула с растворителем содержит:

натрия хлорид (апирогенный для инъекций) 9 мг, вода для инъекций до 1 мл.

**Описание**

Уплотненная масса от белого до светло-желтого цвета.

Растворитель — прозрачная бесцветная жидкость без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа**

Фолликулостимулирующее средство.

**Код АТХ G03GA02****Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Препарат Мерионал 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 Сертоли в яичках.

У женщин препарат Мерионал стимулирует рост и созревание фолликулов яичников, повышает концентрацию эстрогенов, стимулирует пролиферацию эндометрия. У мужчин стимулирует сперматогенез при азооспермии и олигоастеноспермии.

#### *Фармакокинетика*

Биологическая эффективность чМГ в основном обусловлена фолликулостимулирующим компонентом. Фармакокинетические свойства чМГ при внутримышечном и подкожном введении имеют высокую индивидуальную вариабельность.

#### *Всасывание*

По данным исследований, проведенных для препарата Мерионал, после однократного подкожного и внутримышечного введения препарата в дозе 300 МЕ время достижения максимальной концентрации препарата в плазме ( $T_{max}$ ) составляет 22 и 19 часов, соответственно.

Биодоступность препарата при подкожном введении выше, чем при внутримышечном введении.

#### *Выведение*

Выводится преимущественно почками. Период полувыведения при однократном введении препарата Мерионал (300 МЕ по ФСГ) составляет приблизительно 45 часов при внутримышечном введении и 40 часов при подкожном введении.

#### **Показания к применению**

##### *У женщин:*

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) при неэффективности терапии кломифеном).
- Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

##### *У мужчин:*

- Стимуляция сперматогенеза при азооспермии и олигоастеноспермии, обусловленными врожденным или приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом (в комбинации с препаратом хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ)).

#### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к менотропину и другим компонентам препарата.
- Опухоли гипофиза или гипоталамуса.
- Декомпенсированные заболевания щитовидной железы, недостаточность коры

надпочечников, гиперпролактинемия.

- Возраст до 18 лет.

**У женщин:**

- Персистирующее увеличение яичников, кисты яичников (не обусловленные синдромом поликистозных яичников).
- Аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью.
- Фибромиома матки, несовместимая с беременностью.
- Кровотечения из влагалища неясной этиологии.
- Эстрогензависимые опухоли (рак яичников, рак матки или рак молочной железы).
- Первичная яичниковая недостаточность.
- Беременность и период грудного вскармливания.

**У мужчин:**

- Рак предстательной железы, опухоль яичек, андрогензависимые опухоли.
- Первичная тестикулярная недостаточность.

**С осторожностью**

Наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, тяжелая степень ожирения (индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>) или тромбофилия, так как в этом случае существует повышенный риск развития венозного или артериального тромбоза и тромбоэмболии в процессе или после применения гонадотропинов. В этом случае польза от лечения гонадотропинами должна превосходить риск от их применения.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью.

**Способ применения и дозы**

Препарат Мерионал вводится внутримышечно или подкожно с периодической сменой места введения. Подкожный способ введения предпочтительнее, так как он обеспечивает наибольшее всасывание лекарственного вещества. Терапию препаратом Мерионал следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия.

Раствор готовится непосредственно перед инъекцией с использованием прилагаемого растворителя. Дозы препарата, описанные ниже, приводятся по ФСГ и являются одинаковыми как для подкожного, так и для внутримышечного способа введения.

У женщин дозу препарата устанавливают индивидуально в зависимости от реакции яичников. Для этого необходим мониторинг ответа яичников на проводимую терапию в

виде ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови.

*Ановуляция (включая СПКЯ при неэффективности терапии кломифеном).*

Препарат Мерионал может вводиться ежедневно. Применение препарата следует начинать в течение первых 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза 75-150 МЕ/сут. При отсутствии достаточной реакции яичников доза постепенно увеличивается. Рекомендуемый интервал для повышения дозы должен составлять не менее 7 дней. Рекомендуемая повышающая доза 37,5 МЕ, но не более 75 МЕ. Максимальная суточная доза обычно не превышает 225 МЕ. Если терапевтический эффект не достигнут в течение 4 недель лечения, инъекции препарата Мерионал прекращают, а затем начинают новый цикл с более высокой дозы препарата. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

При достижении адекватного ответа яичников на следующий день после последней инъекции препарата Мерионал однократно вводят 5000-10000 МЕ ХГЧ для индукции овуляции. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения ХГЧ и на следующий день после введения. В качестве альтернативного метода возможно проведение внутриматочной инсеминации.

При чрезмерной реакции яичников введение препарата Мерионал необходимо прекратить и отказаться от введения ХГЧ.

Лечение следует возобновить в следующем цикле в более низкой дозе, чем в предыдущем цикле.

*Контролируемая гиперстимуляция яичников с целью индукции роста множественных фолликулов при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).*

Широко используемый протокол для гиперстимуляции предполагает введение 150-225 МЕ препарата Мерионал ежедневно начиная с 2 или 3 дня менструального цикла и продолжающееся, до тех пор, пока не будут достигнуты достаточные размеры фолликулов. Коррекция суточной дозы осуществляется в соответствии с ответом пациента на терапию. Суточная доза препарата не должна превышать 450 МЕ ФСГ.

Через 24-48 часов после последней инъекции препарата Мерионал, назначается одна инъекция ХГЧ в дозе 5000 МЕ-10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликулов.

Для предотвращения выброса эндогенного ЛГ в настоящее время широко используются агонисты гонадотропин релизинг гормона (аГнРГ). В этом случае применение препарата

Мерионал следует начинать приблизительно через две недели после начала лечения агонистами ГнРГ. В дальнейшем оба препарата продолжают применяться совместно до достижения адекватного уровня развития фолликулов. Доза препарата Мерионал корректируется в соответствии с реакцией яичников пациентки.

При гипогонадотропном гипогонадизме у мужчин для стимуляции сперматогенеза препарат Мерионал назначается, если предшествующая терапия препаратами ХГЧ вызвала лишь андрогенную реакцию без признаков усиления сперматогенеза. В этом случае лечение продолжается путем введения 2000 МЕ ХГЧ 2 - 3 раза в неделю вместе с инъекциями препарата Мерионал по (75 МЕ или 150 МЕ) 2 - 3 раза в неделю. Лечение по этой схеме следует продолжать минимум в течение 3 месяцев.

При отсутствии положительного эффекта в течение этого времени лечение может быть продолжено до 18 месяцев.

#### **Побочное действие**

Нежелательные побочные реакции, наблюдавшиеся при приеме препарата, были в большинстве случаев умеренными и транзиторными.

Наиболее частыми побочными реакциями были: образование кист яичников, реакции в месте инъекции и головная боль (с частотой до 10%). Наиболее серьезными побочными реакциями были СГЯ и осложнения, связанные с этим синдромом.

Основные побочные реакции приведены в таблице ниже:

Неблагоприятные побочные реакции классифицировали следующим образом:

очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые - (от  $\geq 1/100$  до  $\leq 1/10$ ); нечастые - (от  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ); редкие - (от  $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ ); очень редкие - ( $\leq 1/10000$ ).

| Органы и системы                                | Частота     | Побочная реакция                                                                                              |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны желудочно-кишечного тракта           | Часто       | Гастроинтестинальный синдром, включая тошноту, рвоту, диарею, кишечную колику и вздутие живота, боль в животе |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень часто | Боль, покраснение, кровоподтеки, припухлость и/или раздражение в месте инъекции                               |
| Со стороны нервной системы                      | Очень часто | Головная боль                                                                                                 |
| Нарушения со стороны половых органов и          | Очень часто | Увеличение яичников и образование кист яичника                                                                |

|                                                  |             |                                                                                        |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| молочной железы                                  | Часто       | Синдром гиперстимуляции яичников, гинекомастия (у мужчин)                              |
|                                                  | Редко       | Перекрут яичника                                                                       |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы           | Очень редко | Тромбоэмболия                                                                          |
| Со стороны иммунной системы                      | Очень редко | Системные аллергические реакции, такие как покраснение кожи и кожная сыпь, отек Квинке |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки (у мужчин) | Часто       | Акне                                                                                   |

### **Передозировка**

В случае передозировки возможно развитие СГЯ и тромбоэмболических осложнений. Симптомы СГЯ - увеличение яичников, боли внизу живота, тошнота, рвота, диарея, увеличение массы тела, олигурия, асцит, гидроторакс, гемоперитонеум, гемоконцентрация, одышка (подробная информация представлена в разделе «Особые указания»). Симптомы СГЯ легкой или умеренной степени тяжести обычно не требуют дополнительного лечения и проходят самостоятельно в течение 2-3 недель. При СГЯ тяжелой степени необходима госпитализация в отделения интенсивной терапии специализированных гинекологических стационаров для проведения комплексного лечения.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Фармакодинамическое*

Препарат Мерионал может назначаться отдельно или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ)

Совместное применение препарата Мерионал с другими препаратами, используемыми для стимуляции овуляции (например, ХГЧ, кломифен) может усиливать реакцию фолликулов. При совместном применении с агонистами ГнРГ может потребоваться увеличение дозы менотропина.

#### *Фармацевтическое*

Препарат Мерионал не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце.

### **Особые указания**

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения

бесплодия.

Перед началом применения препарата Мерионал рекомендуется проведение обследования для выявления гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипофиза или гипоталамуса; а также соответствующего специфического лечения.

### *СГЯ*

СГЯ — синдром, отличный от неосложненного увеличения яичников, проявления которого зависят от степени тяжести. Он включает в себя значительное увеличение яичников, высокую концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, а также увеличение проницаемости сосудов, что может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардальной полостях (при СГЯ тяжелой степени). При СГЯ средней тяжести наблюдаются следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, одышка, олигурия и желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту и диарею. При СГЯ тяжелой степени развивается гиповолемия, гемоконцентрация, электролитные нарушения, асцит, гемоперитонеум, гидроторакс, острый респираторный дистресс синдром и тромбоэмболические осложнения.

Чрезмерная реакция яичников на введение гонадотропинов редко приводит к развитию СГЯ, если не вводится ХГЧ с целью стимуляции овуляции. Поэтому в случае гиперстимуляции яичников не следует вводить ХГЧ, а пациентку следует предупредить воздерживаться от половых актов или использовать барьерные методы контрацепции не менее 4 дней. СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 часов до нескольких дней), становясь серьезным медицинским осложнением, поэтому пациенты должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2-х недель после введения ХГЧ. Соблюдение рекомендованных доз препарата Мерионал, режима введения и тщательный контроль терапии может свести к минимуму случаи гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности. При проведении ВРТ аспирация содержимого всех фолликулов до наступления овуляции может снизить риск развития СГЯ.

СГЯ может быть более тяжелым и затяжным при развитии беременности. Чаще всего СГЯ развивается после прекращения лечения гонадотропинами и достигает максимума тяжести в течение 7-10 дней после окончания лечения. Обычно СГЯ проходит спонтанно после начала менструации.

При СГЯ средней тяжести и тяжелой степени пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

СГЯ встречается с высокой частотой у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

*Многоплодная беременность.*

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. При применении менотропинов многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии. В случае проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) вероятность возникновения многоплодной беременности зависит от числа введенных эмбрионов, их качества и возраста пациентки. Пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске многоплодной беременности до начала лечения.

*Осложнения беременности.*

Частота самопроизвольных аборт при беременности, наступившей после лечения препаратом Мерионал, выше, чем у здоровых женщин.

*Эктопическая беременность.*

При заболеваниях маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, у женщин имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность внематочной беременности после ЭКО от 2 до 5% по сравнению с 1 до 1,5% в общей популяции.

*Новообразования органов репродуктивной системы.*

Имеются сообщения о новообразованиях яичников и других органов репродуктивной системы, как доброкачественных, так и злокачественных, у женщин, которым проводилось лечение бесплодия с помощью нескольких методик ВРТ. Пока не установлено, увеличивает ли лечение гонадотропинами исходный риск этих опухолей у женщин с бесплодием.

*Врожденные пороки*

Распространенность врожденных пороков развития плода при использовании ВРТ несколько выше, чем при естественном зачатии. Считается, что это может быть связано с индивидуальными особенностями родителей (возрастом матери, характеристиками спермы) и многоплодной беременностью.

*Тромбоэмболические осложнения*

Женщины с известными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (индекс массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ ) или тромбофилия могут иметь повышенный риск венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений во время или после лечения гонадотропинами. В таких случаях польза их применения должна превышать риск.

Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

У мужчин с высокой концентрацией ФСГ в крови (что свидетельствует о первичном гипогонадизме) препарат Мерионал обычно неэффективен.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами***

Препарат Мерионал не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ, 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор для инъекций 0,9%.

Лиофилизат: по 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ, 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ во флаконе прозрачного силиконизированного стекла типа I для парентеральных препаратов (Евр.Ф.) с бромбутил-каучуковой пробкой и крышкой (тип флип оф).

Растворитель: по 1 мл в ампуле прозрачного стекла типа I.

Один флакон, содержащий лиофилизат, помещают в пачку картонную вместе с одной ампулой растворителя и инструкцией по применению. Либо 10 индивидуальных картонных пачек, каждая из которых содержит флакон с лиофилизатом, ампулу с растворителем и инструкцию по применению помещают в общую картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Восстановленный раствор следует использовать немедленно.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

Лиофилизат - 2 года.

Растворитель - 5 лет.

Срок годности комплекта устанавливается по компоненту с наименьшим сроком годности.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ИБСА Институт Биокимик СА Швейцария, 6903 - Лугано, Виа Аль Понте, 13 Тел. +41 583601000 Факс+41 583601677

**Производитель**

ИБСА Институт Биокимик СА

Швейцария, 6814 - Ламоне, Виа Кантонале, Зона Серта

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Анджелини Фарма Рус»

Россия, 123001, Москва, Трехпрудный пер., д.9, стр. 2

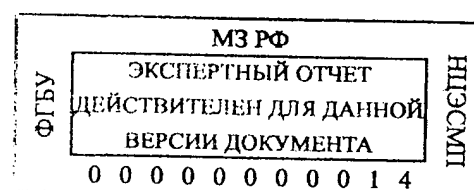
Тел.: +7 (495) 933 3590;

Факс: +7 (495) 933 3951

Руководитель отдела регистрации



Каратыгина Е.К.



9 4 7 7 4