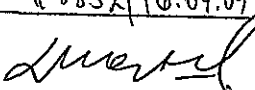


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Предложение към регламента за употреба № 11-8852/16.04.04	
654/13.04.04	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

MERIONAL® 75 IU
МЕРИОНАЛ® 75 IU

2. Качествен и количествен състав

1 флакон МЕРИОНАЛ® 75 IU съдържа:

Лекарствено вещество:

Човешки менопаузален гонадотропин (HMG) 75 IU, осигуряващ 75 IU фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ) и 75 IU лутеинизиращ хормон (ЛХ) - активност*.

*1 IU активност на ЛХ се определя чрез стандартизиране с човешки гонадотропин, за постигане на съотношение между ФСХ и ЛХ 1:1.

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

Вид на праха: бял лиофилизиран прах

Вид разтворител: безцветен прозрачен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

1. Ановулация (включително поликистозна болест на яйчниците, ПКБЯ) при жени, които не отговарят на лечение с clomiphene citrate.
2. Стимулиране мултипленото фоликуларно развитие при пациентки, които ще се подлагат на асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като оплождане in-vitro (IVF), интрафалопиева трансплантация на гаметни (GIFT) или интрафалопиева трансплантация на зигота (ZIFT).
3. МЕРИОНАЛ® 75 IU е показан за стимулиране сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм и придружаваща терапия с човешки хорионгонадотропин.

4.2. Дозировка и начин на приложение

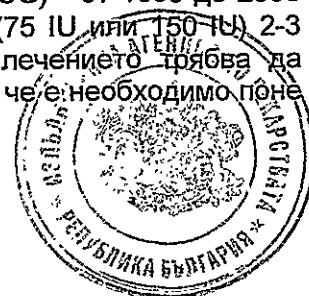
Лечението с МЕРИОНАЛ® 75 IU се провежда само под наблюдение на лекар с опит в проблемите на безплодието.

За да се предотврати болезнеността при инжектирането и да се снижи вероятността от изтичане на препаратата от мястото на инжектиране МЕРИОНАЛ® 75 IU трябва да се прилага бавно интрамускулно или субкутанно. За да се избегне липоатрофия, мястото на подкожно инжектиране трябва да се променя.

Прахът се разтваря в приложния разтворител непосредствено преди приложението. За да се избегне приложението на голям обем течност, в 1 ml разтворител могат да се разтворят до 5 флакона МЕРИОНАЛ® 75 IU.

Мъже:

Сперматогенезата се стимулира с човешки хорионгонадотропин (hCG) - от 1000 до 2000 IU hCG 2-3 пъти седмично. Следва приложение на МЕРИОНАЛ® (75 IU или 150 IU) 2-3 пъти седмично. За постигане подобрене в сперматогенезата, лечението трябва да продължи най-малко 3 месеца. Настоящият клиничен опит показва, че е необходимо поне



18-месечно лечение за постигане на задоволителна сперматогенеза. По време на лечението прилагането на тестостерон – заместителна терапия трябва да бъде преустановено.

Жени с ановулация (включително ПКБЯ)

Целта на терапията с МЕРИОНАЛ® 75 IU е развитието на един единствен зрял Граафов фоликул, от който чрез приложение на hCG ще се отдели яйцеклетката. МЕРИОНАЛ® 75 IU се прилага еднократно на ден. При менструиращи жени, лечението МЕРИОНАЛ® 75 IU започва в рамките на първите седем дни от менструалния цикъл.

Лечението е съобразено с индивидуалния отговор на пациентката. Проследява се чрез измерване диаметъра на фоликула с ултразвуково изследване и/или определяне на естрогенната секреция. По принцип лечението започва с 75-150 IU МЕРИОНАЛ® на ден и постепенно се повишава според отговора на пациентката. Максималната дневна доза обикновено не превишава 225 IU. При липса на задоволителен отговор след 4-седмично лечение, то се преустановява. Лечението започва отначало при следващия цикъл, с висока от предходната доза.

При постигане на оптимален отговор, 24-48 часа след последното приложение на МЕРИОНАЛ® 75 IU се прилага еднократна инжекция 5000 – 10000 IU hCG. На пациентката се препоръчва полов акт в деня на приложението на hCG или на следващия ден. Алтернативата е интраутеринна инсеминация.

В случай на ексцесивен отговор, лечението се преустановява и не се прилага hCG. Терапията започва отново следващия цикъл с по-ниска доза, в сравнение с предходния цикъл.

Жени, подложени на контролирана овариална стимулация за мултиплено фоликуларно развитие, предхождащо оплождане in-vitro или други асистиращи репродуктивни технологии:

Най-често използваната схема за овариална стимулация включва приложението на 75 - 150 IU МЕРИОНАЛ® на ден, като се започва от 2 - 3 ден от цикъла и продължава до постигане на задоволително фоликуларно развитие. Последното се преценява чрез мониториране серумните концентрации на естрогена и/или ултразвуково изследване. Дозата се прецизира според индивидуалния отговор на пациентката, но не трябва да превишава 450 IU дневно. Задоволително развитие на фоликул се постига обикновено на около 10 ден от лечението (в рамките на 5-20 дни).

За индуциране узряването на фоликула, 24-48 часа след последното приложение на МЕРИОНАЛ® 75 IU се прилага еднократно инжекция от 5000 - 10000 IU hCG.

С цел потискане на ендогенния максимум на ЛХ и контролиране на тоничните му нива, т.е. за постигане на т. нар. down-regulation на хипофизата, се прилага агонист на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH). При най-често използваната схема на приложение, лечението с МЕРИОНАЛ® 75 IU започва след около 2 седмици от началото на терапията с агонисти на GnRH. Двата лекарствени продукта се прилагат до постигане на задоволително фоликуларно развитие. Например, 2 седмици след down-regulation на хипофизата с агонист, в продължение на 7 дни се прилагат 150 - 225 IU МЕРИОНАЛ®. Дозата се прецизира според индивидуалния отговор на яйчниците на пациентката.

Опитът с асистиращи репродуктивни технологии показва, че по принцип вероятността за успешен резултат е еднаква по време на първите 4 опита, а след това постепенно



намалява.

Жени с ановулация в резултат на тежък дефицит на лутеинизиращ хормон (ЛХ) и фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ)

Целта на лечението с МЕРИОНАЛ® 75 IU при жени с хипогонадотропен хипогонадизъм е развитието на единствен зрял Граафов фоликул, от който чрез последващо приложение на hCG ще се освободи ооцита. Тъй като тези жени нямат менструация и имат ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Лечението се преценява според индивидуалния отговор на пациентката, който се проследява чрез ултразвуково измерване диаметъра на фоликула и/или естрогенната секреция. Обикновено лечението започва с 75-150 IU МЕРИОНАЛ® и постепенно се увеличава според индивидуалния отговор на пациентката. За правилното повишение на дозата МЕРИОНАЛ®75 IU, прецизиране на дозата се прави на 7-14 дни и се повишава с 75 IU. Допустимо е удължаване продължителността на стимулацията до 5 седмици на цикъл.

При получаване на задоволителен отговор, 24-48 часа след последното приложение на МЕРИОНАЛ® 75 IU се прилагат 5000 - 10000 IU hCG. На пациентката се препоръчва полов акт в деня на приложението на hCG или на следващия ден. Алтернативата е интраутеринна инсеминация.

Трябва да се има предвид поддържане на лутеалната фаза, тъй като липсата на вещества с лутеотропна активност (LH/hCG) може да доведе до преждевременна загуба на жълтото тяло.

В случай на ексцесивен отговор, лечението се преустановява и не се прилага hCG (вж. т. 4.4.). Лечението започва отново при следващия цикъл с доза, по-ниска от предходния цикъл.

4.3. Противопоказания

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се прилага при следните пациенти:

- данни за свръхчувствителност към човешки менопаузален гонадотропин или някое от помощните вещества;
- тумори на хипоталамуса или хипофизната жлеза.

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се прилага при жени с:

- увеличени размери на яйчника или овариална киста, без отношение към поликистозна болест на яйчниците;
 - гинекологични хеморагии с неизяснена етиология;
- карцином на яйчника, матката или гърдата.

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се прилага при бременност и лактация.

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се прилага в случаи, при които не може да се очаква ефективен отговор, напр.:

Жени:

- първична овариална недостатъчност;
- аномалии на половите органи, несъвместими с бременност;
- фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременност.

Мъже:

- първична тестикуларна недостатъчност.



4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

МЕРИОНАЛ® 75 IU е силно гонадотропно действащо лекарство и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции. Поради това трябва се прилага само от лекар с опит в проблемите на безплодието и тяхното лечение. За минимизиране на риска от овариален хиперстимулационен синдром или многоплодна бременност, се препоръчва ултразвуково изследване, както и измерване нивата на естрадиола.

Лечението с гонадотропин изисква ангажирането на определено време на лекари, подпомагани от други здравни професионалисти, както и наличието на подходящо оборудване за мониторинг. Безопасността и ефективното лечение с МЕРИОНАЛ® 75 IU при жените изисква проследяване отговора на яйчниците чрез самостоятелно ултразвуково изследване или, за предпочитане, редовното определяне серумните нива на естрадиола. Отговорът към лечението с човешки менопаузален гонадотропин (hMG) може да варира при различните пациенти, а при някои отговорът е незадоволителен. И при мъжете, и при жените трябва да се прилага възможно най-ниската ефективна доза, с която може да се постигне очаквания резултат.

Лечение при жени:

Преди започване на лечението, трябва да се прецени, дали безплодието на двойката е подходящо за тази терапия и да се спазват общоприетите противопоказания за забременяване. В частност, пациентите трябва да се изследват за хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, хиперпролактинемия и тумори на хипофизата или хипоталамуса и да се приложи подходящо специфично лечение.

При пациентките, подложени на стимулиране зреенето на фоликулите или третиране на ановулаторната инфертилитет в рамките на асистирани репродуктивни технологии, може да се наблюдава увеличение на яйчниците или проява на хиперстимулационен синдром. За намаляване честотата на тези нежелани ефекти се препоръчва стриктното придържане към дозировката на МЕРИОНАЛ® 75 IU, схемата на приложение и внимателния мониторинг.

Прецизното тълкуване на данните за фоликуларното развитие и зреене изисква опитен в това отношение лекар.

Овариален хиперстимулационен синдром (ОХСС)

ОХСС е състояние, различно от неусложненото уголемяване на яйчниците. Това е синдром, който се изявява с постепенно утежняване на симптомите. Проявява се със силно увеличение размера на яйчниците, високи серумни концентрации на половите стероидни хормони и повишен съдов пермеабилитет, плеврален и понякога перикардиален излив.

Следните симптоми могат да се наблюдават при тежки случаи на ОХСС:

абдоминална болка, чувство за тежест в корема, силно увеличени яйчници, повишение на теллото, задух, олигоурия и гастроинтестинални симптоми, като гадене, повръщане и диария. Клиничните изследвания показват хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврален излив, хидроторакс, остър респираторен дистрес синдром и тромбоемболични инциденти.

Експресивният овариален отговор към лечението с гонадотропини рядко води до изява на ОХСС, освен ако за индукция на овулацията не е приложен hCG. Поради това, при проява на ОХСС не се прилага hCG, а на пациента се препоръчва да се въздържа от полови контакти или да използва бариерни контрацептивни методи в продължение поне на 4 дни. ОХСС може бързо да прогресира (в рамките на 24 часа до няколко дни) и да прерастне в сериозен медицински проблем. Поради това пациентите трябва да се проследяват в продължение поне на 2 седмици след приложението на hCG.



За минимизиране риска от развитието на ОХСС или многоплодна бременност, се препоръчва ултразвуково изследване или определяне нивата на естрадиола. В случай на ановулация, рискът от ОХСС или многоплодна бременност се увеличава при серумен естрадиол > 900 pg/ml (3300 pmol/l) и при наличие на 3 фоликула с диаметър 14 mm и повече. При асистиращи репродуктивни технологии повишен риск от проява на ОХСС има при серумен естрадиол > 3000 pg/ml (11000 pmol/l) и 20 или повече фоликула с диаметър 12 mm и повече.

При серумен естрадиол > 5500 pg/ml (20200 pmol/l) и при наличие на общо 40 или повече фоликула, може приложението на hCG да не е необходимо.

Придържането към предписаната доза МЕРИОНАЛ® 75 IU, схемата на лечение и внимателния мониторинг на лечението ще намалят риска от изявата на ОХСС и многоплодна бременност. (вж. т. 4.2. "Дозировка и начин на приложение" и т. 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

При асистиращи репродуктивни технологии, аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали честотата от възникване на ОХСС.

ОХСС може да е по-тежък и с по-ясно изразена клинична картина при възникване на бременност. Най-често ОХСС възниква след преустановяване на хормоналното лечение и достига своя максимум около 7-10 ден след терапията. Обикновено ОХСС отшумява спонтанно при настъпване на менструацията.

При проява на тежък ОХСС, лечението с гонадотропин се преустановява (ако все още се прилага), пациентката се хоспитализира и се започва специфична терапия за ОХСС.

Този синдром се проявява по-често при пациентки с ПКБЯ.

Многоплодна бременност

Многоплодната бременност, особено с голям брой плодове, носи висок риск и за майката и за перинатални усложнения.

При пациентки, подложени на индукция на овулацията с МЕРИОНАЛ® 75 IU, честотата на многоплодната бременност е по-висока в сравнение с естественото зачеване. В повечето случаи става въпрос за близнаци. За минимизиране риска от проява на многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на отговора на яйчниците.

При пациентки, подложени на асистиращи репродуктивни технологии, рискът от развитие на многоплодна бременност е свързан главно с броя върнати в матката ембриони, тяхното качество и възрастта на родителите.

Преди започване на терапията, пациентите трябва да се предупредят за повишения риск от многоплодна бременност.

Загуба на плода

Честотата на загуба на плода в резултат от неспособност за износване или аборт, е по-висока при пациенти, подложени на стимулация на фоликуларния растеж за индукция на овулация или асистиращи репродуктивни технологии, в сравнение с нормалната популация.

Ектопична бременност

Рискът за ектопична бременност при жени с анамнеза за заболявания на маточните тръби е по-висок, независимо дали бременността е резултат от естествено зачеване или лечение на безплодието. Случаите на ектопична бременност след оплождане in-vitro е 2-5 % в сравнение с 1-1.5 % при нормалната популация.



Неоплазми на половите органи

Има данни за доброкачествени и злокачествени тумкори на яйчниците и други полови органи при жени, третирани с множество лекарства за лечение на безплодието. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава основния риск от възникване на тези тумори при пациентките, страдащи от безплодие.

Вродени аномалии

Честотата на вродените аномалии след асистиран репродуктивни технологии може да е малко по-висока в сравнение с естественото зачеване. Счита се, че това се дължи на разликите в особеностите на родителите (напр. възраст на майката, характеристика на спермата) и многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени с общоизвестните рискови фактори за тромбоемболични инциденти, като индивидуална или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропини може допълнително да увеличи този риск. При тези жени трябва внимателно да се прецени отношението риск/полза от приложението на гонадотропин. Трябва да се отбележи, че сама по себе си бременността също носи повишен риск от тромбоемболичен инцидент.

Лечение при мъжете

Повишените нива на ендогенния ФСХ са показателни за първична тестикуларна недостатъчност. Такива родители не отговарят на терапия с МЕРИОНАЛ®/hCG.

Препоръчва се анализ на спермата 4-6 месеца след започване на лечението за преценка на отговора.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение на МЕРИОНАЛ® 75 IU и други лекарства за стимулиране на овулацията (напр. hCG, clomiphene citrate) може да потенцира фоликуларния отговор. Едновременното приложение на агонисти на GnRH за супресия на хипофизата може да доведе до необходимост от повишение дозата на МЕРИОНАЛ® 75 IU а постигане на задоволителен отговор на яйчниците. Липсват данни за други клинично-значими лекарствени взаимодействия.

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в една инжекция.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение при бременност

МЕРИОНАЛ® 75 IU не трябва да се прилага при бременност. Липсват данни за тератогенен риск след контролирана овариална стимулация при клиничното приложение на гонадотропините. Няма достатъчно клинични данни за пълно елиминиране на тератогенния риск при приложение у бременни.

Приложение при лактация

МЕРИОНАЛ® 75 IU не е показан по време на кърмене. Секрецията на пролактин при кърмене може да доведе до оскъден отговор към овариална стимулация.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват проучвания за ефектите върху способността за управление и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При употреба на уринарни гонадотропини понякога се съобщава за поява на алергични реакции. Най-често те се проявяват като местни реакции – болка, обрив на мястото на



инжектиране или като общи реакции с обрив и треска.

Мъже: Не са установени.

Жени: гадене, повръщане.

Повишен риск от хиперстимулация съществува, ако естрогенните нива в урината надвишават 540 pmol (150 mcg)/24 часа, естрогенните нива в плазмата надвишават 3000 pmol/l (800 picograms/ml) или при рязкото им покачване. В този случай лечението с МЕРИОНАЛ® 75 IU незабавно се преустановява и не се прилага hCG. Тежката хиперстимулация може да е животозастрашаваща. Проявява се с големи овариални кисти (с риск от руптура), остра коремна болка, асцит, много често хидроторакс, понякога и тромбоемболичен инцидент.

4.9. Предозиране

Резултатите от предозиране с МЕРИОНАЛ® 75 IU са неизвестни, независимо, че може да се очаква синдром на овариална хиперстимулация, описан в т. 4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба".

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Специфичните рецептори за гонадотропините са разположени само в половите органи. В яйчниците ЛХ се свързва към повърхността на тека-клетките, клетките на жълтото тяло и големите гранулоза-клетки. В тестисите ЛХ се свързва към повърхността на клетките на Leydig. ФСХ се свързва към повърхността на малките гранулоза-клетки в яйчника и сертолиевите клетки в тестиса. Рецепторите за ЛХ и ФСХ се свързват с аденилатциклазата посредством гуанин-нуклеотид свързващ регулаторен протеин (Gs). Повишението на вътреклетъчния цикличен АМФ води до увеличение на митохондриалния ензимен комплекс. Последният чрез окисление разкъсва страничната верига на холестерола. Тази реакция е скоростоопределяща за превръщането на холестерола в прегненолон. Въпреки че механизмът, по който гонадотропините стимулират гаметогенезата е неизвестен, предполага се, че той също е обусловен от цАМФ.

АТС код: G 03 A 02

5.2. Фармакокинетични свойства

Гонадотропините са ефективни само при интрамускулно или субкутанно приложение. Тъй като са структурно хетерогенни и ендогенната им секреция е пулсативна, трудно е да се определи времето за елиминирането им от плазмата. Въпреки това проучванията показват, че плазменото време на полуелиминиране на ЛХ и ФСХ е съответно 2,2 часа и 2,9 часа. Елиминират се чрез гломерулна филтрация след разграждане в проксималните бъбречни тубули или екскреция в урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Гонадотропините, получени от урината на жени в постменопаузална възраст, се прилагат от много години при лечение на женско и мъжко безплодие, както и при жени, подложени на асистиран репродуктивни технологии. Счита се, че се отличават с ниска токсичност. Липсват специфични проучвания с МЕРИОНАЛ® 75 IU.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Прах: Mannitol

Разтворител: физиологичен разтвор



6.2. Физико-химични несъвместимости

Тъй като липсват проучвания за несъвместимост, МЕРИОНАЛ® 75 IU трябва да се разтваря само във физиологичен разтвор и да не се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

Готовият за употреба разтвор се прилага веднага след приготвянето му.

Количеството неизползван разтвор се унищожава според съответните изисквания.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под +25°C!

Да не се замразява!

Да се съхранява в оригинална опаковка!

6.5. Данни за опаковката

Сътеклен флакон хидролитичен клас тип I, еластична бутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка.

Големина на опаковката:

1 флакон МЕРИОНАЛ® 75 IU и 1 ампула физиологичен разтвор 1 ml.

10 флакона МЕРИОНАЛ® 75 IU и 10 ампули физиологичен разтвор 1 ml.

6.6. Препоръки при употреба

Прилага се еднократно.

Непосредствено преди приложение МЕРИОНАЛ® 75 IU се разтваря в приложния разтворител.

Количеството неизползван лекарствен продукт и всички отпадъчни материали се унищожават според съответните изисквания.

Ако приготвеният за употреба разтвор съдържа частици или е мътен, той не трябва да се прилага.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

IBSA

Institut Biochimique SA

6903, Lugano 3,

Switzerland.

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последна актуализация на текста

Февруари 2002

