

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Мериоферт

Регистрационный номер: ЛП-000120

Торговое наименование: Мериоферт

МНН или группировочное наименование: менотропины&

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: менотропины 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ или 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ;

вспомогательное вещество: лактозы моногидрат 10,00 мг.

1 ампула с растворителем содержит:

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

Описание

Ллиофилизат: белая или почти белая лиофилизированная масса или порошок.

Восстановленный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции.

Код АТХ G03GA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Мериоферт 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 Мериоферт 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 Мериоферт, 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 Мериоферт (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 компонентам препарата и растворителя;
- опухоли гипофиза или гипоталамуса;
- детский возраст до 18 лет;
- нарушение функции печени или почек.

У женщин:

- наличие кист или увеличение размеров яичников, не связанные с СПКЯ;
- аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью;
- миома матки, несовместимая с беременностью;
- вагинальное кровотечение неясной этиологии;
- рак яичников, матки или молочной железы;
- беременность и период грудного вскармливания;
- первичная недостаточность функции яичников.

У мужчин:

- рак предстательной железы;

- опухоль яичек;
- первичная недостаточность функции яичек.

При наличии в анамнезе заболеваний щитовидной железы и надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, соответствующее лечение должно быть проведено до начала терапии чМГ.

С осторожностью

У женщин – наличие факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м², тромбофилия); заболевания маточных труб в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Препарат Мериоферт вводится внутримышечно или подкожно с периодической сменой места введения. Подкожный способ введения предпочтительнее, так как он обеспечивает наибольшее всасывание действующего вещества, является менее болезненным и минимизирует потерю препарата в месте введения.

Подкожные инъекции могут проводиться пациентами самостоятельно при строгом соблюдении инструкций и рекомендаций врача.

Лечение препаратом Мериоферт следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия.

Дозы препарата, описанные ниже, приводятся по ФСГ и являются одинаковыми как для подкожного, так и для внутримышечного способа введения.

Установлено, что яичники неодинаково реагируют на введение гонадотропинов. Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от реакции яичников.

Препарат Мериоферт применяют в виде монотерапии или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ). Рекомендуемые дозы и продолжительность терапии зависят от применяемой схемы лечения.

У женщин

Ановуляция (включая СПКЯ)

Целью лечения препаратом Мериоферт является развитие одного зрелого фолликула, из которого после введения препаратов хорионического гонадотропина (чХГ) выйдет ооцит.

Лечение обычно начинают в первые 7 дней менструального цикла. Рекомендуемая начальная доза составляет 75-150 МЕ/сут в течение не менее 7 дней. Дальнейшую схему лечения подбирают после мониторинга ответа яичников на проводимую терапию на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови. При отсутствии реакции яичников доза увеличивается на 37,5 МЕ (одно введение), но не чаще 1 раза в неделю, каждое последующее повышение не должно превышать 75 МЕ. Максимальная суточная доза

не должна превышать 225 МЕ. Если терапевтический ответ не достигнут в течение 4 недель, следует прекратить лечение и начать новый цикл с более высоких начальных доз. 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 Мериоферт однократно вводят 5000-10000 МЕ чХГ для индукции овуляции. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения чХГ и на следующий день после введения. В качестве альтернативного метода возможно проведение внутриматочной инсеминации. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее двух недель после введения чХГ. При чрезмерной реакции яичников на введение препарата Мериоферт, курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

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 ВРТ

Согласно протоколу применения агонистов ГнРГ в соответствии с принципом обратной связи лечение препаратом Мериоферт следует начинать примерно через 2 недели после начала лечения агонистами ГнРГ.

Если схема лечения не предполагает предварительного применения агонистов ГнРГ, введение препарата Мериоферт следует начинать на 2 или 3 день менструального цикла совместно с антагонистами ГнРГ.

Рекомендуемая начальная суточная доза препарата Мериоферт составляет 150-225 МЕ в течение не менее первых 5 дней лечения. Дальнейшую схему лечения подбирают после мониторинга ответа яичников на проводимую терапию на основании результатов УЗИ в сочетании с определением концентрации эстрадиола в плазме крови. Рекомендуемая повышающая доза не должна превышать 150 МЕ. Максимальная суточная доза препарата Мериоферт не должна превышать 450 МЕ. Общая продолжительность терапии не должна превышать 20 дней.

При достижении оптимальной реакции яичников после последней инъекции препарата Мериоферт назначается одна инъекция чХГ в дозе 5000-10000 МЕ для индукции окончательного созревания фолликулов и индукции выхода ооцита. Пациентка должна находиться под постоянным наблюдением в течение не менее 2 недель после введения чХГ. При чрезмерной реакции яичников на введение препарата Мериоферт курс терапии необходимо прекратить и отказаться от введения чХГ. Пациентке рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции или воздержание от половых контактов до наступления менструации.

У мужчин

У мужчин для стимуляции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме препарат Мериоферт рекомендуется применять в дозе от 75 до 150 МЕ 3 раза в неделю вместе с инъекциями

чХГ в дозе 1500 МЕ 3 раза в неделю, если предшествующая терапия препаратами чХГ (введение 1500-5000 МЕ чХГ 3 раза в неделю) на протяжении 4-6 месяцев привела к нормализации концентрации тестостерона в плазме крови. Лечение по этой схеме следует продолжать не менее 4 месяцев до улучшения сперматогенеза.

При отсутствии положительного эффекта в течение этого времени комбинированная терапия может быть продолжена до получения положительного результата. Согласно исследованиям для улучшения сперматогенеза может потребоваться не менее 18 месяцев лечения.

Применение в особых клинических случаях

Нарушение функции печени и почек

Клинические исследования у пациентов с нарушением функции печени и почек не проводились.

Дети до 18 лет

Показания к применению препарата Мериоферт у детей и подростков до 18 лет отсутствуют.

Рекомендации по приготовлению раствора

Раствор готовится непосредственно перед инъекцией с использованием прилагаемого растворителя.

На кончике ампулы с растворителем имеется цветная метка. На уровне данной метки ампула легче вскрывается. Аккуратно постучите по верхней части ампулы, чтобы вытеснить жидкость, которая могла там остаться. Сильно надавите на ампулу на уровне шейки и вскройте ее, нажимая на цветную метку. Аккуратно поставьте открытую ампулу в зону, отведенную для приготовления препарата.

Забор растворителя:

Присоедините иглу для разведения (длинную иглу) к шприцу. Держа шприц в одной руке, возьмите ранее вскрытую ампулу, опустите туда иглу и извлеките весь растворитель.

Очень осторожно положите шприц в зону приготовления препарата, не прикасаясь при этом к игле.

Приготовление раствора для инъекции:

1. Снимите алюминиевую крышку с флакона, содержащего порошок Мериоферт, и продезинфицируйте резиновый участок колпачка тампоном, смоченным спиртом.
2. Возьмите шприц и медленно введите растворитель во флакон с порошком через резиновый колпачок.
3. Аккуратно покрутите флакон между ладонями до полного растворения порошка, стараясь избежать образования пены.
4. Как только порошок растворится (что, как правило, происходит сразу же), медленно втяните раствор в шприц.

При разведении более 1 флакона препарата Мериоферт наберите восстановленное содержимое первого флакона в шприц и медленно введите его во второй флакон после повторения этапов 1-4.

Допускается растворение нескольких флаконов препарата в 1 мл растворителя в соответствии с таблицами:

Мериоферт 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ	
Количество	Общее количество

флаконов	препарата в 1 мл раствора
1	75 МЕ
2	150 МЕ
3	225 МЕ
4	300 МЕ
5	375 МЕ
6	450 МЕ

Мериоферт 150 МЕ ФСГ + 150 МЕ ЛГ	
Количество флаконов	Общее количество препарата в 1 мл раствора
1	150 МЕ
2	300 МЕ
3	450 МЕ

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	Очень часто	Увеличение яичников и образование кист

половых органов и молочной железы	Часто	яичника
	Редко	Синдром гиперстимуляции яичников, гинекомастия (у мужчин) 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 Мериоферт может назначаться отдельно или в комбинации с агонистами или антагонистами гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ).

Совместное применение препарата Мериоферт 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 Мериоферт не следует смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце.

Особые указания

Мериоферт обладает выраженной гонадотропной активностью, в связи с чем при применении препарата могут развиваться нежелательные реакции разной степени тяжести.

Лечение должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения бесплодия.

Применение гонадотропинов требует присутствия квалифицированного медицинского персонала, а также соответствующего оборудования. Перед назначением препарата Мериоферт и в процессе

лечения следует контролировать состояние яичников (УЗИ и концентрация эстрадиола в плазме крови). Препарат Мериоферт необходимо применять в наиболее низкой эффективной дозе, отвечающей целям лечения.

Первая инъекция препарата должна выполняться под непосредственным наблюдением врача.

Женщины

Перед началом применения рекомендуется провести диагностику причин бесплодия как у женщины, так и у ее партнера, а также установить возможные противопоказания к беременности.

Перед началом лечения необходимо провести обследование женщины на наличие гипотиреоза, недостаточности надпочечников, гиперпролактинемии, опухоли гипоталамо-гипофизарной области и при необходимости провести соответствующее лечение.

Проведение контролируемой стимуляции роста фолликулов, вне зависимости от показания к применению у женщин, может привести к увеличению яичников с развитием их гиперстимуляции.

При соблюдении режима дозирования и способа введения препарата в сочетании с мониторингом проводимой терапии возможно минимизировать риск возникновения указанных реакций.

Оценка развития фолликула должна проводиться врачом, имеющим соответствующий опыт.

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 плазме крови, а также увеличение проницаемости сосудов, что может привести к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардальной полостях.

В тяжелых случаях СГЯ возможны следующие симптомы: боль в животе, вздутие живота, значительное увеличение яичников, увеличение массы тела, одышка, олигурия и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею. При клиническом обследовании возможно выявление гиповолемии, гемоконцентрации, электролитных нарушений, асцита, гемоперитонеума, гидроторакса, острого респираторного дистресс-синдрома и тромбоэмболических осложнений.

Чрезмерная реакция яичников на введение гонадотропинов редко приводит к развитию СГЯ, если не вводится чХГ с целью стимуляции овуляции. Поэтому в случае гиперстимуляции яичников не следует вводить чХГ, а пациентку следует предупредить о необходимости воздерживаться от половых контактов 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 необходимо тщательное наблюдение за пациентами, по крайней мере, в течение не менее 2-х недель после введения чХГ. Соблюдение рекомендованных доз препарата Мериоферт, 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 тяжелой степени лечение прекращают, пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

Развитие СГЯ более характерно для пациенток с СПКЯ.

Многоплодная беременность

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. При применении менотропинов многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии, отмечается наиболее высокая частота рождения двойни. Для уменьшения риска многоплодной беременности рекомендуется тщательный мониторинг ответа яичников на стимуляцию.

В случае проведения ВРТ 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 бесплодия.

Осложнения беременности

Частота самопроизвольных аборт и преждевременных родов при беременности, наступившей после лечения менотропинами, выше, чем у здоровых женщин.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеванием маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, имеется высокий риск возникновения эктопической беременности.

Распространенность внематочной беременности после ЭКО составляет 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, неоднократно получавших препараты для лечения бесплодия. В настоящее время 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, такими как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) или тромбофилия, могут иметь повышенный риск венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений во

время или после лечения гонадотропинами. В таких случаях польза их применения должна быть сопоставлена с возможным риском. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

Мужчины

Применение менотропинов у мужчин с высокой концентрацией ФСГ неэффективно. Для оценки эффективности лечения проводят анализ спермы через 4-6 месяцев после начала лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния менотропинов на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Маловероятно, что менотропины оказывают отрицательное воздействие на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения.

По 75 МЕ ФСГ+75 МЕ ЛГ или 150 МЕ ФСГ+150 МЕ ЛГ во флаконы бесцветного прозрачного стекла типа I, укупоренные резиновой пробкой из бромбутилкаучука, закатанной алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off».

По 1 мл растворителя в ампуле прозрачного стекла типа I.

По 1 флакону с лиофилизатом и 1 ампуле с растворителем вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

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.

Восстановленный раствор следует использовать немедленно.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария / IBSA Institut Biochimique SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Pazzallo, Switzerland

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка (лиофилизат)

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария / IBSA Institut Biochimique SA, Via Serta 12, 6814 Lamone, Switzerland

или

Замбон С.п.А., Италия / Zambon S.P.A., Via della Chimica, 9, 36100 – Vicenza, Italy

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка (растворитель)

ИБСА ФАРМАЧЕУТИЧИ ИТАЛИЯ С.Р.Л., Италия / IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.R.L., Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 - LODI, Italy

или

Замбон С.п.А., Италия / Zambon S.P.A., Via della Chimica, 9, 36100 – Vicenza, Italy

Производитель (Выпускающий контроль качества)

ИБСА Институт Биокимик С.А., Швейцария / IBSA Institut Biochimique SA, Via Pian Scairolo 49, 6912 Pazzallo, Switzerland

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Анджелини Фарма Рус»

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

Тел.: +7 (495) 933 3950;

Факс: +7 (495) 933 3951