

Souhrn údajů o přípravku

1. Název přípravku

MERIONAL 75 m.j.

MERIONAL 150 m.j.

2. Složení kvalitativní a kvantitativní

MERIONAL 75 m.j. :

- Menotropinum obsahuje Follitropinum 75 m.j. a Lutropinum 75 m.j. v jedné lahvičce.

MERIONAL 150 m.j.:

- Menotropinum obsahuje Follitropinum 150 m.j. a Lutropinum 150 m.j. v jedné lahvičce.

3. Léková forma

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

a) bílý lyofilizát

b) čirý bezbarvý roztok

4. Klinické údaje

4.1. Terapeutické indikace

Menotropin (lidský menopausální gonadotropin - hMG) se užívá u žen i mužů k aktivaci reprodukční funkce gonád.

Ženy

Léčba hMG, po které následuje podání lidského choriového gonadotropinu (hCG, Choriomon), je indikována u patientek, jejichž infertilita je způsobena nedostatečnou funkcí hypothalamu nebo hypofýzy nebo nedostatečnou odpovědí ovárií na normální gonadotropní stimulaci:

- primární a sekundární amenorea hypo- a normogonadotropní, psychogenního původu nebo po užití kontraceptiv,
- Chiari-Frommellův syndrom,
- Argonz Del Castilliův syndrom,
- Sheehanův syndrom,
- hypo- a normogonadotropní anovulace s nebo bez dysmenorey,
- nedostatečnost žlutého tělíska.

hMG se může používat samostatně nebo v kombinaci s FSH v programech umělého oplodnění in-vitro pro stimulaci mnohočetného zrání folikulů (FIVETE, GIFT).

Muži

Současná léčba hMG a hCG se používá k vyvolání spermatogeneze u pacientů trpících hypothalamo-hypofyzární nedostatečností, nebo u pacientů, jejichž pohlavní žlázy nedostatečně odpovídají na normální gonadotropní stimulaci: hypogonadismus a hypogonadotropní eunuchoidismus, oligoastenospermie, některé formy azoospermie.

4.2. Dávkován a způsob podání

Merional se používá jako i.m. nebo s.c. injekce. Roztok musí být připraven těsně před použitím. Pro přípravu roztoku se použije přiložená ampule obsahující rozpouštědlo.

Ženy

Indukce ovulace:

Cílem léčby je pomocí individuálně stanovené dávky Merionalu urychlit zrání jednoho Graafova folikulu a poté injekcí hCG vyvolat ovulaci. Zrání folikulu je hodnoceno hormonální kontrolou a klinickými zkouškami. Hormonální kontroly zahrnují měření hladiny estrogenů preferenčně v krvi nebo v moči. Klinické zkoušky zahrnují hodnocení křivky bazální teploty, cervikálního sekretu a určení velikosti folikulu ultrazvukem. Merional se podává až do dosažení těchto hodnot v preovulační fázi:

- plazmatické estrogenu 300 - 800 pg (1,1 - 2,9 pmol)/ ml,
- estrogenu v moči 50 - 140 ug (180 - 514 nmol)/ 24 hodin,
- průměrná velikost hlavního folikulu 18 - 22 mm,
- cervikální index podle Inslera - 8 bodů z 12.

Merional by se neměl podávat více než 10 až 12 po sobě následujících dnů.

Existují dva následující léčebné plány:

Schéma 1:

První injekce jedné lahvičky Merionalu 75 m.j. se podává 4. nebo 5. den od začátku spontánní menstruace nebo po vyvolání krvácení. Jedna ampule Merionalu 75 m.j. se podává 7 - 12 dní, nebo až do dosažení adekvátní velikosti zrajícího folikulu. Výsledek je hodnocen denně ultrasonograficky a kontrolou estrogenů. Pokud se žádaný efekt nedostavuje, léčba může být přerušena nebo dávka zvýšena na 2 lahvičky denně (= 150 m.j.). Denní dávky vyšší než 150 m.j. mohou být podány pouze tehdy, jestliže je pacientka trvale pod kontrolou.

Ukáží-li klinické a biochemické výsledky přiměřenou, ale ne přehnanou folikulární stimulaci, podá se 24 - 48 hodin po poslední injekci Merionalu jednorázově 5000 - 10000 m.j. hCG. Ovulace obvykle nastoupí za 32 - 48 hodin. V případě selhání může být podání hCG opakováno.

Schéma 2:

V tomto léčebném plánu se Merional podává ob den. Všechny ostatní podmínky (zahájení, trvání a monitorování léčby, podání hCG) jsou stejné jako v předcházejícím případě. První ze dvou uvedených schémat se užívá častěji.

Párům by mělo být doporučeno, aby počínaje dnem před prvním podáním hCG až do ovulace měly denně pohlavní styk. Vzestup basální teploty by měl ovulaci potvrdit. Jestliže navzdory ovulaci nedojde k otěhotnění, léčba může pokračovat podle stejného schématu ještě 2 krát. Léčba vysokými dávkami může pokračovat pouze v případě přetrvávajícího nezdaru a za přísného ultrasonografického a endokrinologického sledování. Nejvyšší dávky by neměly překročit 750 m.j. hMG (10 lahviček Merionalu 75 m.j. nebo 5 lahviček Merionalu 150 m.j.) za den.

Indukce mnohočetného folikulárního růstu během in-vitro fertilizačního programu:

Dávky Merionalu musí být přizpůsobeny každé pacientce podle výsledků denních hormonálních kontrol a echografie.

1. fáze: Podává se denně 150 - 300 m.j. Merionalu, zahajuje se 3. den cyklu a pokračuje se až do dosažení požadované velikosti folikulu. Jestliže je Merional použit zároveň s FSH, jeho dávky musí být redukovány.

2. fáze: Ovulace je vyvolána injekcí 5000 - 10000 m.j. hCG.

Muži

Léčba začíná podáním 2000 - 5000 m.j. hCG během 2-3 týdnů, aby byla zajištěna vhodná maskulinizace. Tato fáze léčby si může vyžádat 4-6 měsíců. Jestliže výsledek je výhradně androgenní, podává se 1 lahvička hMG 75 m.j. 3 krát týdně a 2000 m.j. hCG 2 krát týdně. Tato léčba by měla být přizpůsobena biologickému cyklu spermatogeneze (přibližně 90 dní), a proto by jedna léčebná kúra měla trvat minimálně 3 - 4 měsíce. Jestliže pacient nereaguje do konce 4. měsíce zvýšením spermatogeze, léčba pokračuje dvěma lahvičkami hMG 75 m.j (nebo 1 lahvičkou 150 m.j.) 3krát týdně spolu se 2000 m.j. hCG 2krát týdně. Léčba musí trvat nejméně 3 měsíce.

Během léčby se vyhodnocuje 1krát měsíčně spermioqram. Mimoto může být užitečný postkoitální test.

4.3. Kontraindikace

Pacienti musí být pečlivě vybírání, aby bylo možné vyloučit případy, kdy onemocnění nebo individuální stav nezaručí úspěšnost léčby. To je v těchto případech:

Ženy

gravidita

předčasná menopauza

sterilita bez poškození folikulárního zrání (tubární nebo cervikální faktory), kromě pacientek, které jsou zařazeny do in-vitro fertilizačního programu

ovariální cysty nezpůsobené polycystickým ovariálním syndromem

gynekologické krvácení nejasného původu

hypergonadotropní ovariální insuficience

hyperprolaktinemie

poruchy funkce štítné žlázy nebo nadledvin

tumory vaječníku, dělohy nebo prsu

tumory hypofýzy nebo hypothalamu, výjimečně nemusí být kontraindikovány, např. drobné residuum afunkčního adenomu hypofýzy

Muži

předčasná puberta

hypergonadotropní hypogonadismus

poruchy funkce štítné žlázy nebo nadledvin

tumory hypofýzy nebo hypothalamu

karcinom prostaty

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ženy

HMG a hCG jsou vysoce účinné látky. Musí být podávány opatrně a v odpovídajících dávkách, abychom se vyhnuli ovariální hyperstimulaci a mnohočetnému těhotenství. Během celé léčebné kúry a dva týdny po jejím ukončení musí být pacientky podrobeny alespoň každé

dva dny klinickým a endokrinologickým vyšetřením. Tyto testy jsou sice časově náročné, ale je to jediný možný způsob, jak obdržet co nejlepší výsledky.

Nadměrná estrogenní reakce vyvolaná hMG obvykle nezpůsobuje příznaky hyperstimulace, ta se objevuje pouze po podání hCG.

Pokud dávka podaného hormonu vyvolá nadměrnou estrogenní reakci, nebo jestliže klinické nebo sonografické vyšetření ukáže známky ovariální hyperstimulace, musí být léčba Merionalem okamžitě přerušena a hCG se nesmí podat.

Klinické známky ovariální hyperstimulace jsou:

bolesti břicha, napětí ve zvětšených ováriích, v těžkých případech značná ovariální hypertrofie, ascites s nebo bez peritoneálního výpotku a hemodynamické poruchy, ruptura ovariální cysty následovaná peritonitidou. Příznaky hyperstimulace se objevují 4. - 8. den po podání hCG. Proto musí být pacientky nejméně dva týdny po poslední injekci pod kontrolou. Pokud se příznaky podobné hyperstimulaci objeví za 3 a více týdnů, mohou být způsobeny hrozcím potratem nebo mimoděložním těhotenstvím. V případě hyperstimulace středního stupně je dostačující pečlivé vyšetření pacientky. Při ascitu a těžkých komplikacích musí být pacientka hospitalizována a monitorována.

U některých pacientek, hlavně těch, které mají amenoreu způsobenou Stein-Leventhalovým syndromem, je možná tvorba ovariálních cyst. Cysty způsobují abdominální bolesti různé intenzity a vyžadují přerušování léčby. Abychom se vyhnuli tvorbě cyst, měly by být pacientky gynekologicky vyšetřovány každé dva dny od začátku léčby a počínaje 10. dnem každý den.

Při doporučeném postupu léčby je riziko hyperstimulace a tvorby ovariálních cyst nízké. Podle Lunenfelda se lehká hyperstimulace objevuje v méně než 4 % případů, kdežto střední nebo akutní hyperstimulace se přihodí v méně než 1 % případů. Před léčbou gonadotropiny by měly být pacientky informovány, že léčba zvyšuje riziko mnohočetného těhotenství a spontáních potratů, ale nezvyšuje riziko malformace plodu ve srovnání s normálním těhotenstvím.

Muži

Oligospermie obecně velmi dobře odpovídá na léčbu hMG a hCG. Azoospermie, kde byly pomocí testikulární biopsie zjištěny spermatosporie, má dobré léčebné vyhlídky. U nosičů Klinefelterova syndromu doprovázeného zvýšeným vylučováním gonadotropinů močí je léčba hMG a hCG neuspokojivá. Léčba hypogonadismu a hypogonadotropního eunuchoidismu, zvláště u mladých pacientů musí být zajištěna endokrinologickými a klinickými kontrolami, abychom se vyhnuli předčasnému nebo mimořádnému vývoji gonád. Objeví-li se známky předčasné puberty, léčba musí být přerušena.

Cílem léčby gonadotropiny je vyvolat nebo zdokonalit spermatogenezu, přičemž terapie by měla být sledována pomocí spermioqramu. První spermioqram by měl být proveden 3 měsíce po zahájení léčby. Normální spermioqram ukazuje, že bylo dosaženo fyziologické produkce spermií. V případě přetrvávající infertility by měla být gynekologicky vyšetřena partnerka.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinicky významné interakce nebyly dosud popsány.

Současná léčba přípravkem Merional a citranem clomiphenu může zvýšit folikulární odpověď, zatímco současná hypofysární desensibilizace s GnRH agonisty vyžaduje zvýšení dávky přípravku, aby bylo dosaženo žádoucí ovariální odpovědi.

Přípravek nesmí být v injekci smíchán s jinými léčivy.

4.6. Těhotenství a kojení

Používání přípravku v době těhotenství je rizikem pro plod, proto není ani indikován. Také není známo, zda folikulotropin přechází do mateřského mléka. Proto je užívání přípravku u kojících žen kontraindikováno.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Nebylo pozorováno.

4.8. Nežádoucí účinky

Iritace v místě vpichu, horečka, artralgie, u mužů gynekomastie.

Všechny vážné komplikace jsou způsobeny ovariální hyperstimulací u žen a androgenní u mužů (viz Upozornění).

4.9. Předávkování

Účinky předávkování nebyly popsány.

5. Farmakologické vlastnosti

Hormony, gonadotropiny

Farmakoterapeutická skupina

ATC skupina G03GA02

5.1. Farmakodynamické údaje

Lidský menopauzální gonadotropin (hMG) obsahuje lidský folikuly stimulující hormon (FSH) a lidský luteinizační hormon (LH) v poměru asi 1:1. Je získáván z moče postmenopauzálních žen. Biologický poločas FSH je o něco delší než LH (viz odstavec Farmakokinetika), čímž hMG získává silně folikuly stimulující aktivitu.

U žen hMG stimuluje růst a zrání folikulů a podporuje tvorbu estrogenů. Proliferace endometria indukuje implantaci a nidaci oplozeného vejce.

U mužů působí hMG ve varleti na Sertoliho buňky a stimuluje v nich tvorbu proteinu, který váže androgeny, a tím stimuluje spermatogenezu. Mírně stimuluje též Leydigovy buňky k tvorbě testosteronu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

K vzestupu hladiny FSH v krvi dochází dvě hodiny po i.m. nebo s.c. podání. Maximální hodnoty jsou dosaženy za 6 až 24 hodin po injekci. Vylučování hMG je nezávislé na poločase vylučování FSH a LH. Po hMG injekci je FSH vyloučen do 2 dnů (poločas je okolo 3 hodin), LH je vyloučen za 12 hodin (poločas je 30 až 60 minut). To vysvětluje převládající účinek FSH. hMG je téměř kompletně metabolizován. Vylučování FSH a LH ledvinami v nezměněné biologické a imunologické formě je bezvýznamné.

5.3. Předklinická data ve vztahující se k bezpečnosti

V pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že podávání přípravku v těhotenství může způsobit poškození plodu.

6. Farmaceutické údaje

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Monohydrát laktosy

Rozpouštědlo: chlorid sodný, voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Nebyla popsány.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Skladování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněná lahvička s gumovou zátkou, zapertlovaná - s lyofilizátem.

Ampule s rozpouštědlem – fyziologický roztok.

Tvarovaná plastická fólie, krabička

1 lahvička lyofilizátu + 1 ampule rozpouštědla

10 lahviček lyofilizátu + 10 ampulí rozpouštědla

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

IBSA Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

8. Registrační číslo:

54/107/98-C (Merional 75 m.j.)

54/108/98-C (Merional 150 m.j.)

9. Datum první registrace / prodloužení registrace:

8.7.1998 / 12.5. 2010

10. Datum revize textu:

12.5. 2010