

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ХОРАГОН
(CHORAGON)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: chorionic gonadotropin;

основні фізико-хімічні властивості:

1 ампула з діючою речовиною містить ліофілізований порошок білого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозору, безбарвну рідину;

склад:

1 ампула з порошком містить людського хоріонічного гонадотропіну 1 500 МО або 5 000 МО;

допоміжні речовини: манітол, натрію гідроксид;

1 ампула з 1 мл розчинника містить ізотонічний розчин натрію хлориду.

Форма випуску. Порошок для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Гормональні препарати.

Код АТС G03G A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ) є глікопротеїном і являє собою поєднання між альфа- і бета-ланцюгами. ЛХГ, отриманий із сечі вагітних жінок, не є гомогенним. Високоочищені препарати містять також декілька фракцій, що відрізняються від сіалової кислоти біологічною дією. Кількість ЛХГ позначається в одиницях біологічної дії.

Гормональний ефект хоріонічного гонадотропіну полягає в його здатності стимулювати біосинтез статевих стероїдів у гонадах (яєчниках і яєчках). Ефективність дії ЛХГ така ж, як і дія гонадотропіну гіпофіза (ЛГ). Проте період напіврозпаду ЛХГ значно довший, що призводить до посилення дії у разі сумісного застосування.

У яєчниках ЛХГ стимулює гранульозу, теку і строму або клітини жовтого тіла, що сприяє продукції прогестерону і естрадіолу. У гранульозних клітинах маленьких фолікулів стимулюється біосинтез естрадіолу, переважно високими дозами ЛХГ. Проте в гранульозних клітинах зрілих, домінуючих фолікулів і/або в лютеїнізуючих гранульозних клітинах стимулюється біосинтез прогестерону високими дозами ЛХГ. Введення ЛХГ в дозі від 5000 МО до 10 000 МО жінкам із зрілими фолікулами (наприклад, після стимуляції ЛМГ або кломіфеном) спричиняє овуляцію приблизно через 36 годин після внутрішньом'язової ін'єкції. Повторні ін'єкції (3 - 7 разів) ЛХГ (1500 МО - 10 000 МО) у фазі лютеїнізації можуть продовжити життєздатність жовтого тіла і, таким чином, секреторну фазу ендометрію.

У клітинах Лейдіга ЛХГ стимулює продукцію тестостерону та інших статевих стероїдів, наприклад, дигідротестостерону, 17 ОН-прогестерону і естрадіолу. Одноразове введення

5000 МЕ лХГ хлопчикам і чоловікам підвищує секрецію тестостерону у два етапи з першим максимальним значенням через 2 - 4 години і другим максимальним значенням через 48 - 72 год. Максимальна кількість естрадіолу в сироватці досягається через 24 год після введення лХГ. Цей метод застосовується для диференційного діагнозу крипторхізму, з метою диференціювання крипторхізму і анорхізму. У хлопчиків в період статевого дозрівання лХГ є придатним для лікування пізнього опущення яєчка.

Фармакокінетика. Хоріонічний гонадотропін вводиться внутрішньом'язово. Залежно від дози через 4-12 год після внутрішньом'язової ін'єкції досягається максимальна концентрація в крові, яка надалі поступово знижується. Період напіввиведення становить 29-36 год, тому в разі щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій може спостерігатися кумуляція препарату. Хоріонічний гонадотропін виводиться нирками. До 10-20 % уведеної дози може бути виявлено в незміненому вигляді у сечі, тоді як основна частина екскретується у вигляді фрагментів бета-ланцюга.

Показання для застосування.

Хорагон 1500

Гінекологія:

- підтримування функції жовтого тіла яєчників у пацієток з недостатністю лютеїнової фази.

Педіатрія та андрологія:

- крипторхізм, гіпогонадотропний гіпогонадизм (у комбінації з препаратами людських менопаузальних гонадотропінів - лМГ).

Хорагон 5000

Гінекологія:

- індукція овуляції і лютеїнізації у пацієток з ановуляцією та олігоовуляцією після стимуляції росту фолікулів;
- підтримування функції жовтого тіла яєчників у пацієток з недостатністю лютеїнової фази.

Для лікування хлопчиків:

- затримка статевого дозрівання.

З метою діагностики:

- диференційно-діагностичний тест анорхізму та крипторхізму у хлопчиків; під час проведення функціонального тесту Лейдига з метою оцінки функції яєчок при гіпогонадотропному гіпогонадизмі перед початком стимулюючого лікування.

Спосіб застосування та дози.

Після розчинення у доданому розчиннику препарат Хорагон слід увести внутрішньом'язово негайно.

Хорагон 1500

Гінекологія:

Для підтримки функції жовтого тіла вводять по 1 ампулі Хорагону 1500 МО 3 рази на день на 3, 6 і 9 дні після овуляції. Також можливо вводити від 1000 МО до 5000 МО хоріонічного гонадотропіну 3 рази на день.

Педіатрія та андрологія.

Загальна схема лікування крипторхізму у хлопчиків у віці від 2 до 6 років – щотижня протягом 5 тижнів вводять по 500 – 2000 МО лХГ.

Хлопчикам 3-6 років протягом 3 тижнів 1 раз в тиждень вводять по 1500 МО лХГ (якщо необхідно - в комбінації з ГнРГ - гонадотропін релізінг-гормоном).

При гіпогонадотропному гіпогонадизмі вводять по 1 ампулі Хорагону 1500 (відповідає 3000 МО хоріогонадотропіну в тиждень) 2 рази в тиждень в комбінації з препаратами лМГ (людський менопаузальний гонатропін) впродовж декількох місяців. Також можна вводити від 1000 МО до 3000 МО хоріогонадотропіну 2 рази в тиждень.

Хорагон 5000

Гінекологія.

У випадку, якщо домінуючий фолікул досягнув діаметру більше 18 мм, з метою індукції овуляції одноразово вводять 1 або 2 ампули (що відповідає 5000 МО або 10000 МО хоріогонадотропіну). Для підтримки функції жовтого тіла яєчника тричі вводять по 1 ампулі (що відповідає 5000 МО хоріогонадотропіну) на 3, 6 і 9 день після овуляції. Також можна тричі вводити від 1000 МО до 5000 МО хоріогонадотропіну.

Педіатрія та андрологія.

При затримці статевого дозрівання у хлопчиків вводять по 1 ампулі Хорагону 5000 в тиждень впродовж 3 місяців.

По 1 ампулі Хорагону 5000 МО одноразово вводять:

- з метою диференційної діагностики у хлопчиків при крипторхізмі, а також
- з метою оцінки функції яєчок у пацієнтів з гіпогонадопрним гіпогонадізмом.

Побічна дія.

Головний біль, нудота, болі в животі, блювання, діарея, екзантема, вугровий висип, порушення водно-електролітного балансу, біль у місці ін'єкції, синдром гіперстимуляції яєчників легкого середнього ступеня тяжкості (дуже рідко – тяжкий ступінь), депресія, дратівливість, тривога, дуже рідко - алергічні реакції, включаючи кропив'янку та набряк Квінке.

У хлопчиків і чоловіків під час лікування препаратом можуть спостерігатися тимчасове: оборотне або тривале збільшення молочних залоз, проліферативні зміни в передміхуровій залозі, затримка води та електролітів, звичайні вугри. Як результат підвищення рівня тестостерону, індукованого препаратом хоріонічного гонадотропіну, іноді збільшується розмір статевого члена й посилення ерекції. В деяких випадках можливі зміни поведінки, аналогічні спостережуваним під час першої фази статевого дозрівання, які зникають після закінчення лікування.

Інколи після застосування препарату може спостерігатись втома та гарячка.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до хоріонічного гонадотропіну або до якої-небудь допоміжної речовини.

Не рекомендується застосовувати препарат при гормонозалежних пухлинах статевих органів, при органічно зумовленому крипторхізмі (неправильне положення яєчок, пахова грижа, наслідки оперативних втручань у пахвинну ділянку).

Гінекологія: пухлини гіпоталамуса або гіпофіза, збільшення розмірів яєчників або наявність кіст, не обумовлених синдромом полікістозних яєчників, гінекологічні кровотечі незрозумілої етіології, карциноми яєчників, матки або молочних залоз, позаматкова вагітність впродовж 3-х попередніх місяців, активні тромбоемболічні порушення, Хорагон не слід застосовувати у випадках неможливості отримати ефективну реакцію, наприклад:

- при первинній недостатності яєчників;
- при новоутвореннях статевих органів, несумісних з вагітністю;
- при фіброїдних пухлинах матки, несумісних з вагітністю;
- у жінок в період менопаузи.

У разі розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників уводити препарат Хорагон не рекомендується.

Для хлопчиків і чоловіків не рекомендується застосовувати препарат при гормонозалежних пухлинах статевих органів, при органічно зумовленому крипторхізмі (неправильне положення яєчок, пахова грижа, наслідки оперативних втручань у пахвинну ділянку).

Передозування.

Можливий розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників при лікуванні безпліддя у жінок.

Гіперстимуляція яєчників:

- *легка форма синдрому гіперстимуляції*. Незначне збільшення розмірів яєчників від 5 до 7 см, надмірна продукція стероїдів і біль у животі. Специфічне лікування не потрібне.

Пацієнта слід повідомити про її стан і проводити ретельне спостереження за її станом.

- *помірна форма синдрому гіперстимуляції*. Збільшення розмірів яєчників від 8 до 10 см, що супроводжується симптомами з боку черевної порожнини, нудотою і блюванням.

Необхідно здійснювати спостереження в умовах клініки, проводити симптоматичне лікування, а також, у разі підвищення концентрації гемоглобіну, внутрішньовенне введення рідини.

- *тяжка форма синдрому гіперстимуляції*. Розміри яєчників більше 10 см, асцит, гідроторакс, збільшення живота, біль у животі, диспное, затримка солі, висока концентрація гемоглобіну, збільшення в'язкості крові і підвищення агрегації тромбоцитів. Існує ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень. Обов'язково потрібна госпіталізація.

Особливості застосування.

Застосування Хорагону може призвести до підвищення продукції андрогенів і затримки рідини в організмі. Пацієнти з прихованою або явною серцевою недостатністю, порушенням функції нирок, артеріальною гіпертензією, епілепсією або мігренню (також в анамнезі) повинні перебувати під постійним наглядом лікаря, оскільки підвищення продукції андрогенів може призвести до загострення або рецидиву цих захворювань.

У пацієнтів із загальновизнаним фактором ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень (тромбоемболічні захворювання в особистому і сімейному анамнезі, ожиріння (індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$), тромбоцитоз) під час лікування гонадотропінами або після його завершення підвищується ризик розвитку венозних або артеріальних тромбоемболічних ускладнень. Щодо цих пацієнтів необхідно зважити користь від лікування гонадотропіном з можливим ризиком. Слід зазначити також, що вагітність сама по собі збільшує ризик розвитку тромбоемболічних захворювань.

Гінекологія.

Перед початком лікування повинні бути встановлені причина безпліддя, а також відповідні і передбачувані протипоказання щодо оцінюваної вагітності. Зокрема, пацієнтів потрібно обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності функції кори надниркових залоз, гіперпролактинемії і наявність пухлин гіпофіза та гіпоталамуса. Таким пацієнтам потрібно призначити відповідне специфічне лікування.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ).

У тяжких випадках СГСЯ можуть спостерігатися такі симптоми: абдомінальний біль, здуття живота, сильне збільшення яєчника, збільшення ваги, задишка, олігурія і шлунково-кишкові розлади, включаючи нудоту, блювання і діарею. Клінічні симптоми включають гіповолемію, гемоконцентрацію, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперитонеум, плевральний випіт, гідроторакс, гостру легенеvu недостатність і тромбоемболічні ускладнення.

У окремих випадках підвищена реакція яєчників на лікування гонадотропіном призводить до СГСЯ, не дивлячись на те, що ЛХГ призначається для індукції овуляції. Тому у випадках гіперстимуляції яєчників потрібно відмінити ЛХГ і порадити пацієнтці застосовувати бар'єрний метод контрацепції або утримуватися від статевого акту до початку наступної менструації. СГСЯ може швидко прогресувати (від 24 год до декількох днів), що може призвести до розвитку тяжкого клінічного стану, тому пацієнти повинні знаходитись під наглядом лікаря протягом мінімум двох тижнів після застосування ЛХГ.

Дотримання рекомендованих доз Хорагону, схеми застосування і ретельний моніторинг терапії зменшує частоту розвитку гіперстимуляції яєчників. При застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) аспірація всіх фолікулів перед овуляцією може зменшити частоту гіперстимуляції.

СГСЯ може бути тяжчим і тривалішим у разі настання вагітності. Найчастіше СГСЯ розвивається після припинення гормональної терапії і досягає максимальної тяжкості приблизно через 7 - 10 днів після лікування. СГСЯ, як правило, проходить самостійно з початком менструації.

У разі розвитку тяжкого СГСЯ лікування гонадотропіном слід припинити, пацієнтку госпіталізувати і призначити відповідну терапію щодо СГСЯ.

Цей синдром досить часто зустрічається у пацієнтів з полікістозом яєчника.

Багатоплідна вагітність.

Багатоплідна вагітність є причиною підвищеного ризику несприятливого впливу на матір і новонародженого.

У пацієток, які піддаються індукції овуляції гонадотропінами, частота багатоплідних вагітностей більша у порівнянні з природним заплідненням. Щоб зменшити ризик багатоплідної вагітності, рекомендується ретельний контроль реакції яєчників.

У пацієток, які піддаються процедурам ДРТ, ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином, із числом пересаджених ембріонів, їх якістю і віком пацієнтки.

До початку лікування пацієнтці потрібно повідомити про потенційний ризик багатоплідних народжень.

Невиношування вагітності.

Частота випадків невиношування вагітності (викидень або аборт) вища у пацієток, які піддаються стимуляції дозрівання фолікулів при застосуванні ДРТ, ніж у звичайній популяції.

Позаматкова вагітність.

Жінки із захворюванням труб матки в анамнезі мають підвищений ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи наступила ця вагітність від мимовільного запліднення чи завдяки лікуванню безпліддя.

Пухлини органів репродуктивної системи.

Є повідомлення про пухлини яєчників та інших органів репродуктивної системи, як доброякісних, так і злоякісних, у жінок, котрі неодноразово лікувалися від безпліддя. Поки що не встановлено, чи збільшує лікування гонадотропінами ризик розвитку цих пухлин у безплідних жінок.

Вроджена вада розвитку.

Поширеність вроджених вад розвитку після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) може бути більша, ніж після звичайного запліднення. Вважають, що це залежить від характерних особливостей батьків (наприклад, вік матері, властивості сперми) і наявності багатоплідних вагітностей.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Реакції, спричинені поєднанням застосування препарату Хорагону з іншими лікарськими засобами, не відомі.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі до 25 °С, в оригінальній упаковці. Термін придатності - 3 роки.

Забороняється застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 3 ампули з сухим препаратом по 1 500 МО або 5 000 МО ХГ і 3 ампули з розчинником по 1 мл.

Виробник.

ФЕРРІНГ ГмБХ, Німеччина.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія.

Адреса.

Вітланд 11, Д-24109 Кіль, Німеччина.

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія.