

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ХОРАГОН
(CHORAGON®)

Склад:

діюча речовина: 1 ампула з порошком містить людський хоріонічний гонадотропін 1500 МО або 5000 МО;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), натрію гідроксид;

1 ампула з розчинником містить: натрію хлорид 9 мг, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Хоріонічний гонадотропін. Код АТСG03GA01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хорагон 1500

Андрологія

Відновлення фертильності при гіпогонадотропному гіпогонадізмі (у комбінації з препаратами людських менопаузальних гонадотропнів (ЛМГ)).

Педіатрія

Крипторхізм.

Хорагон 5000

Лікування

Гінекологія

Для індукції овуляції після стимуляції росту фолікулів у пацієнок з ановуляцією та олігоовуляцією.

Для індукції кінцевої стадії дозрівання фолікулів та лютеїнізації після стимуляції росту фолікулів у жінок при проведенні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Педіатрія

Затримка статевого дозрівання у хлопчиків при супутньому гіпогонадотропному гіпогонадізмі.

З метою діагностики

При проведенні диференційно-діагностичного тесту анорхізму та крипторхізму;

для оцінки функції яєчок при гіпогонадотропному гіпогонадізмі перед початком стимулюючого лікування.

Противпоказання.

Хорагон 1500

– Підвищена чутливість до гонадотропнів людини або до будь-якої допоміжної речовини;

– діагностовані або передбачувані пухлини, залежні від статевих гормонів, наприклад рак передміхурової залози або рак молочної залози у чоловіків;

– новоутворення гіпоталамуса або гіпофіза;

– тромбоемболічні захворювання в активній фазі.

Препарат не застосовують у випадку органічно обумовленого крипторхізму (пахова грижа, наслідки оперативних втручань у пахвинній ділянці, ектопія яєчка).

Хорагон 5000

– Підвищена чутливість до гонадотропнів людини або до будь-якої допоміжної речовини;

– новоутворення гіпоталамуса або гіпофіза;

– збільшення розмірів яєчників або наявність кіст, які не обумовлені синдромом полікістозних яєчників;

– гінекологічні кровотечі невідомої етіології;

– карцинома яєчників, матки або молочної залози;

– позаматкова вагітність протягом 3 попередніх місяців;

– тромбоемболічні захворювання в активній фазі.

Препарат не застосовують, якщо лікування не принесе бажаних результатів, наприклад в таких випадках:

– первинна недостатність яєчників;

– вади розвитку статевих органів, що несумісні з вагітністю;

– міома матки, що несумісна з вагітністю;

– після настання менопаузи.

Хорагон не слід застосовувати з метою індукції овуляції у пацієток з синдромом гіперстимуляції яєчників.

Педіатрія та андрологія

Хорагон не слід застосовувати при пухлинах, залежних від статевих гормонів, та у випадку органічно обумовленого крипторхізму (пахова грижа, наслідки оперативних втручань у пахвинній ділянці, ектопія яєчка).

Спосіб застосування та дози.

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

Хорагон 1500

Педіатрія та андрологія

Гіпогонадотропний гіпогонадизм

Відновлення фертильності при гіпогонадотропному гіпогонадизмі (також в комбінації з людським менопаузальним гонадотропіном (лМГ) або фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ): лікування пацієнтів Хорагоном 1500 слід проводити тільки під наглядом лікаря, який має досвід лікування проблем безпліддя. Початкова доза становить 1500 МО людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ) (відповідає 1 ампулі Хорагону 1500) два рази на тиждень.

Курс лікування повинен тривати не менше 3 місяців, перш ніж можна буде очікувати поліпшення сперматогенезу. Під час такого лікування замість терапії тестостероном необхідно призупинити; при цьому слід регулярно контролювати рівень тестостерону. Може виникнути необхідність підвищення дози лХГ для досягнення нормального рівня тестостерону.

У разі недостатньої відповіді на загальну терапію лХГ може знадобитися додаткове введення лМГ або ФСГ. Після покращення сперматогенезу за допомогою комбінованої терапії лікування можна здійснювати лише підтримуючими дозами лХГ.

Крипторхізм

Лікування крипторхізму слід починати у другій половині першого року життя і закінчувати до кінця другого року життя.

Рекомендована доза – по 250 МО два рази в тиждень протягом 5 тижнів для дітей перших років життя.

Якщо діагноз був поставлений в старшому віці, рекомендуються такі дози:

– дітям у віці до 6 років – по 500 МО два рази в тиждень протягом 5 тижнів;

– дітям віком від 6 років – по 1000 МО два рази в тиждень протягом 5 тижнів.

Хорагон 5000

Гінекологія

Лікування пацієток Хорагоном 5000 слід проводити тільки під наглядом лікаря, який має досвід лікування безпліддя.

Для індукції кінцевої стадії дозрівання фолікулів при ДРТ та для індукції овуляції – одноразове введення 5000 МО лХГ або 10 000 МО лХГ (відповідає 1 або 2 ампулам Хорагону 5000). Препарат необхідно вводити через 24-48 годин після досягнення оптимальної стимуляції росту фолікулів.

Якщо Хорагон 5000 застосовують з метою індукції овуляції після стимуляції росту фолікулів, пацієнткам рекомендовано мати коїтус в день ін'єкції препарату та на наступний день.

Педіатрія та андрологія

Для індукції статевого дозрівання у хлопчиків із затримкою статевого дозрівання – 1 ампула Хорагону 5000 МО на тиждень протягом 3 місяців.

Педіатрія та діагностика

Для диференційної діагностики у хлопчиків з крипторхізмом, а також для оцінки функції яєчок у пацієнтів з гіпогонадотропним гіпогонадизмом – одноразове введення 5000 МО лХГ (відповідає 1 ампулі Хорагону 5000).

Побічні реакції.

Для оцінювання частоти виникнення побічних реакцій використані такі критерії:

дуже часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$);

рідко ($\geq 1/10\ 000$ і $< 1/1000$);

дуже рідко ($< 1/10\ 000$);

частота невідома (частоту неможливо визначити на підставі доступної інформації).

Класифікація за системами органів	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$)
З боку ендокринної системи	Гінекомастія		
З боку шлунково-кишкового тракту		Нудота, біль у ділянці живота, блювання	Діарея
Загальні порушення та реакції в місці введення	Реакції, біль у місці ін'єкції		Синці, почервоніння, набряк, свербіж
З боку обміну речовин та живлення			Затримка електролітів та води
З боку нервової системи		Головний біль	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) легкого або помірною ступеня тяжкості*	СГЯ тяжкого ступеня*
З боку психіки			Депресія, дратівливість, тривога
З боку шкіри та підшкірних тканин		Екзантема, вугри	

* Побічна реакція спостерігалась лише при застосуванні Хорагону 5000.

При застосуванні препарату зростає ризик розвитку тромбоемболічних розладів, позаматкової вагітності, багатоплідної вагітності, невиношування вагітності, синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Симптоми СГЯ дивіться у розділі «Передозування».

У жінок, які неодноразово отримували медикаментозне лікування з приводу безпліддя, повідомлялося про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників та інших органів репродуктивної системи. На даний час ще не з'ясований зв'язок між лікуванням із застосуванням гонадотропіну і початковою схильністю до новоутворень у жінок, які страждають на безпліддя.

Поширеність вроджених вад розвитку плода у жінок після проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) може трохи перевищувати кількість пороків при природному зачатті. Вважається, що це може бути результатом індивідуальних особливостей батьків (наприклад вік матері, характеристики сперми) та багатоплідної вагітності.

Спостерігались випадки збільшення розміру статевого члена й посилення ерекції в зв'язку з підвищенням рівня тестостерону в результаті індукції і проліферації тканин передміхурової залози. В деяких випадках у хлопчиків можливі незначні зміни поведінки, аналогічні спостережуваним під час першої фази статевого дозрівання, які зникають після закінчення лікування.

Спостерігались поодинокі випадки алергічних реакцій, включаючи кропив'янку та набряк Квінке.

Інколи після застосування препарату може спостерігатись втома та підвищення температури тіла.

Передозування.

Про випадки передозування препарату не повідомлялося.

Однак існує можливість розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників внаслідок передозування Хорагону 5000.

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. Пацієнтку слід повідомити про її стан і проводити ретельне спостереження за 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні показання до застосування Хорагону при нормальному перебігу вагітності та лактації.

Діти.

Застосовують хлопчикам для лікування крипторхізму, починаючи з другї половини першого року життя.

Особливості застосування.

Хорагон 1500

Лікування із застосуванням ЛХГ призводить до підвищення вироблення андрогенів та затримки рідини в організмі. Пацієнти з можливою або діагностованою дисфункцією серця або нирок, артеріальною гіпертензією, епілепсією або мігренню (у тому числі в анамнезі) повинні знаходитися під пильним наглядом лікаря, оскільки застосування Хорагону 1500 може іноді призвести до загострення або рецидиву цих станів.

Хорагон 5000

Перед початком лікування Хорагоном 5000 пацієнтам необхідно пройти обстеження для визначення причини безпліддя, щоб забезпечити адекватність лікування, а також провести оцінку можливих протипоказань відносно майбутньої вагітності. Пацієнтів необхідно обстежити на наявність захворювань інших ендокринних органів (наприклад щитовидної залози, кори надниркових залоз, гіпофіза або гіпоталамуса) та призначити специфічне лікування.

У пацієнок, які піддаються індукції овуляції, підвищується ризик багатоплідної вагітності; при застосуванні ДРТ такий ризик пов'язаний з кількістю пересаджених ембріонів. У жінок, які мають захворювання маткових труб в анамнезі, ризик трубної позаматкової вагітності трохи підвищений.

Небажана стимуляція яєчників

У пацієнок, які підлягають стимуляції яєчників, зростає ризик виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) у зв'язку з розвитком численних фолікулів.

Клінічні симптоми легкої форми гіперстимуляції яєчників включають шлунково-кишкові прояви (біль у ділянці живота, нудота, діарея), болючість молочних залоз та незначне або помірне збільшення яєчників та утворення оваріальних кіст. В окремих випадках може розвинути синдром гіперстимуляції, потенційно небезпечний для життя; цей стан характеризується розвитком великих оваріальних кіст із загрозою їх розриву, асцитом, збільшенням маси тіла, часто супроводжується гідротораксом та іноді – тромбоемболічними явищами.

СГЯ, який виник внаслідок підвищеної реакції яєчників, можна уникнути, відмінивши введення ЛХГ. У такому випадку пацієнткам слід рекомендувати утримуватися від статевих зносин протягом не менше 4 днів або використовувати відповідні бар'єрні методи контрацепції.

У випадку розвитку гіперстимуляції яєчників не можна застосовувати ЛХГ для індукції овуляції.

Синдром гіперстимуляції яєчників частіше розвивається у хворих на полікістоз яєчників. При проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій аспірація всіх фолікулів до настання овуляції допоможе зменшити ризик виникнення гіперстимуляції. Синдром гіперстимуляції яєчників може бути більш тяжким і тривалим у разі настання вагітності. Найчастіше розвивається після закінчення гормонотерапії та досягає піку від 7 до 10 днів лікування. Зазвичай самостійно закінчується із настанням місячних.

Для мінімізації ризику розвитку СГЯ та багатоплідної вагітності рекомендовано ретельно контролювати рівень естрадіолу та реакцію яєчників за допомогою ультразвукових досліджень до початку та протягом стимулюючої терапії в усіх пацієнок. При ановуляції ризик СГЯ зростає при рівні естрадіолу в сироватці

крові > 1500 пг/мл (5400 пмоль/л) та при наявності більше 3 фолікулів діаметром 14 мм і більше. При застосуванні допоміжних репродуктивних технологій підвищений ризик розвитку СГЯ спостерігається при рівні естрадіолу в сироватці крові > 3000 пг/мл (11000 пмоль/л) та при наявності 20 і більше фолікулів діаметром 12 мм і більше. Якщо рівень естрадіолу в сироватці крові перевищує 5500 пг/мл (20000 пмоль/л), якщо загальна кількість фолікулів становить 40 та більше, може виникнути необхідність відміни введення ЛХГ. Дотримання рекомендованого дозування Хорагону 5000, режиму введення та ретельний моніторинг терапії дає можливість знизити до мінімуму частоту розвитку СГЯ та багатоплідних вагітностей.

Частота випадків смерті плода під час вагітності в ановуляторних пацієнток та пацієнток, які вдаються до ДРТ, вища, ніж у нормальній популяції, але порівнянна з частотою випадків смерті плода у жінок з іншими репродуктивними захворюваннями.

У пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику розвитку тромбозу, такими як відповідні захворювання в особистому та сімейному анамнезі, ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²), а також у пацієнтів з діагностованою тромбофілією під час лікування гонадотропінами або після його завершення може підвищуватися ризик розвитку венозних або артеріальних тромбоемболічних ускладнень. Відносно таких пацієнтів необхідно зважити співвідношення переваг ЕКЗ (екстракорпорального запліднення) та ризиків. Разом з тим слід зауважити, що вагітність сама по собі супроводжується підвищеним ризиком розвитку тромбозу.

Хорагон 1500 МО та Хорагон 5000 МО не застосовують для зменшення маси тіла. ЛХГ не впливає на метаболізм жирів, розподіл жирових відкладень, апетит та відчуття голоду.

При багаторазовому застосуванні хоріонічного гонадотропіну до завершення росту скелету необхідно враховувати потенційне прискорення скелетного дозрівання, а також можливість передчасного закриття зони росту епіфіза.

Хорагон 1500 МО та Хорагон 5000 МО містять натрій, але вміст натрію менше 1 ммоль (23 мг) на 1 мл розчинника.

Застосування Хорагону 1500 МО та Хорагону 5000 МО може призвести до позитивних результатів під час допінг-контролю. Застосування вищевказаних препаратів як допінгу може бути небезпечним для здоров'я.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами не проводилось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Реакції, спричинені поєднанням застосування препарату Хорагон з іншими лікарськими засобами, невідомі.

Протягом 10 днів після введення Хорагон 5000 може спотворювати результати імунобіологічного аналізу на вміст ЛХГ в сироватці/сечі та давати хибнопозитивні результати тестів на вагітність.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ) є глікопротеїном і являє собою поєднання альфа- і бета-ланцюгів. ЛХГ, отриманий із сечі вагітних жінок, не є гомогенним. Високоочищені препарати містять також декілька фракцій, що відрізняються від сілової 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. 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. Більше того, ЛХГ стимулює вироблення біологічно активних пептидів в яєчнику, які відіграють важливу роль в регуляції репродукції (таких як інгібін, релаксин, проренін, інгібітор

активатора плазміногену). Введення ЛХГ в дозі від 5000 МО до 10 000 МО жінкам зі зрілими фолікулами (наприклад, після стимуляції ЛМГ або кломіфеном) спричиняє овуляцію приблизно через 36 годин після внутрішньом'язової ін'єкції.

У клітинах Лейдига ЛХГ стимулює продукцію тестостерону та інших статевих стероїдів, наприклад дигідротестостерону, 17 ОН-прогестерону і естрадіолу. Одноразове введення 5000 МО 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 години. Максимальна кількість естрадіолу в сироватці крові досягається через 24 години після введення ЛХГ. Цей метод застосовується для диференційного діагнозу крипторхізму, з метою диференціювання крипторхізму і анорхізму, а також для оцінки функції яєчок при гонадотропному гіпогонадізмі.

Фармакокінетика.

Хоріонічний гонадотропін вводять внутрішньом'язово. Залежно від дози, через 4-12 годин після внутрішньом'язової ін'єкції досягається максимальна концентрація в сироватці крові, яка надалі поступово знижується. Період напіввиведення становить 29-36 годин, тому в разі щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій може спостерігатися кумуляція препарату в сироватці крові.

Хоріонічний гонадотропін виводиться нирками. До 10-20 % уведеної дози можна виявити в незміненому вигляді у сечі, тоді як основна частина виводиться у вигляді фрагментів бета-ланцюга.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

1 ампула з порошком містить ліофілізований корж білого кольору;

1 ампула з розчинником містить прозорий безбарвний розчин.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. 3 ампули з порошком по 1500 МО або 5000 МО та 3 ампули з розчинником по 1 мл в чарунковій упаковці в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Феррінг ГмбХ, Німеччина/ FerringGmbH, Germany.

Місцезнаходження.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина/ Wittland 11, Postfach 21 45, D-24109 Kiel, Germany.