МИНЗДРАВРОССИИ
П N012469/01- 280417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ХОРАГОН®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Хорагон®

Международное непатентованное наименование: гонадотропин хорионический

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения

Состав

1 флакон с лиофилизатом содержит:

действующее вещество: гонадотропин хорионический высокоочищенный 1500 МЕ или 5000 МЕ,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 20 мг, натрия гидроксид q.s.

1 ампула с растворителем (натрия хлорида раствор 0,9%) содержит: натрия хлорид 9,0 мг, хлористоводородная кислота разведенная 10% 0,007 – 0,02 мг, вода для инъекций 995,4 мг.

Описание

лиофилизат: лиофилизированная масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета;

растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: гонадотропины и другие стимуляторы овуляции

Код АТХ: G03GA01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Хорионический гонадотропин человека (чХГ) представляет собой гликопротеин, состоящий из α-цепи, характерной для лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), и β-цепи, характерной только для чХГ. Выделяется из мочи беременных женщин, неоднороден по составу. Высокоочищенный препарат может содержать несколько фракций сиаловых кислот, различных по активности и содержанию.

Оказывает лютеинизирующее действие, более выраженное по силе по сравнению с ЛГ. Стимулирует синтез половых гормонов в яичниках и яичках.

В яичниках связывается с рецепторами на поверхности тека-клеток и желтого тела, а также с гранулезными клетками фолликулов, стимулируя синтез прогестерона и эстрадиола. В гранулезных клетках небольших фолликулов чХГ в высокой дозе стимулирует синтез эстрадиола, а в гранулезных клетках крупных фолликулов – синтез прогестерона. Также введение чХГ стимулирует выработку биологически активных пептидов, участвующих в регуляции репродуктивной деятельности (например, ингибина, релаксина, проренина, ингибитора активатора плазминогена). Внутримышечное введение чХГ в дозе 5000 – 10000 МЕ женщинам после стимуляции фолликулов (в результате применения гонадотропинов или кломифена) вызывает индукцию овуляции примерно через 36 ч.

В клетках Лейдига чХГ стимулирует синтез тестостерона и других половых гормонов (17-гидроксипрогестерон, эстрадиол). Однократное введение чХГ мужчинам увеличивает концентрацию тестостерона в 2 этапа: первый максимум в плазме крови наблюдается через 2-4 ч, а второй максимум – через 3-4 дня после введения. Максимальная концентрация эстрадиола в плазме крови достигается через 24 ч после введения чХГ. Данные показатели используются при дифференциальной диагностике крипторхизма и анорхизма, а также для оценки функции яичек при гипогонадотропном гипогонадизме.

Фармакокинетика

чХГ вводится внутримышечно. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 10 ч после инъекции.

чХГ выводится почками. 10 – 20 % введенной дозы обнаруживается в неизменном виде в моче, в то время как основная часть экскретируется в виде фрагментов β-цепи. Период полувыведения составляет около 30 ч, поэтому в случае ежедневных внутримышечных инъекций может наблюдаться кумуляция препарата.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Исследования препарата Хорагон® у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью не проводились.

Показания к применению

Дозировка 1500 МЕ

У мальчиков и мужчин:

- лечение бесплодия у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом (в комбинации с применением человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) или ФСГ);

- крипторхизм, не обусловленный анатомической обструкцией.

Дозировка 5000 МЕ

У женщин:

- индукция овуляции при бесплодии, обусловленном ановуляцией или нарушением созревания фолликулов;
- подготовка фолликулов к пункции в программах контролируемой гиперстимуляции яичников (для вспомогательных репродуктивных технологий, ВРТ);

У мальчиков и мужчин:

- задержка полового созревания, обусловленная недостаточностью гонадотропной функции гипофиза.

Диагностика:

У мальчиков и мужчин:

- оценка функции яичек при подготовке к проведению стимуляции у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом;
- дифференциальная диагностика крипторхизма и анорхизма.

Противопоказания

Общие:

- повышенная чувствительность к действующему веществу препарата Хорагон® или к любому из компонентов препарата;
- органические поражения ЦНС, например, опухоли гипофиза, гипоталамуса;
- тромбофлебит глубоких вен.

У женщин:

- беременность и период грудного вскармливания;
- наличие кист или увеличение размера яичников, не связанных с синдромом поликистозных яичников;
- кровотечение или кровянистые выделения из влагалища неясной этиологии;
- гормонозависимые опухоли (рак яичников, матки; молочной железы);
- эктопическая беременность в анамнезе (за 3 месяца до начала лечения);
- синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в анамнезе;
- первичная недостаточность яичников;
- аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным течением беременности);
- миома матки, несовместимая с беременностью;
- наступление менопаузы.

У мужчин:

- андрогензависимые опухоли (рак предстательной железы, грудной железы, опухоль яичек);
- состояния, связанные с неопущением яичка в мошонку (паховая грыжа, хирургические операции в области паха, эктопия яичка).

С осторожностью:

Препарат Хорагон® применяют у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью; эпилепсией, мигренью (в том числе в анамнезе); хронической почечной недостаточностью, артериальной гипертензией; у женщин, имеющих факторы риска тромбоза (тромбоз или тромбоэмболия в анамнезе, или у родственников 1-й степени родства; ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2), тромбофилия); у мальчиков в препубертатном периоде.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Применение препарата Хорагон® противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Хорагон® вводится внутримышечно. Лечение препаратом следует проводить только под контролем врача, имеющего соответствующую специализацию и опыт лечения бесплодия. Раствор для инъекции должен быть приготовлен непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя. Не применять, если в растворе содержатся нерастворенные частицы или он непрозрачен.

Дозировка 1500 МЕ

У мальчиков и мужчин:

При гипогонадотропном гипогонадизме вводят по 1500 МЕ чХГ 2 раза в неделю в комбинации с чМГ или ФСГ (доза чХГ 3000 МЕ в неделю). Лечение должно продолжаться не менее 3 месяцев, в течение лечения должно наблюдаться улучшение сперматогенеза. Перед началом лечения следует прекратить прием препаратов тестостерона, во время лечения необходимо контролировать концентрацию тестостерона в плазме крови. Иногда требуется увеличение дозы чХГ для достижения оптимальной концентрации тестостерона. Если не достигается оптимальный ответ на терапию чХГ, рекомендуется дополнительно вводить чМГ или ФСГ. В случае улучшения состояния при применении комбинированной терапии, для поддержания эффекта рекомендуется продолжать применение чХГ.

Лечение крипторхизма должно быть завершено к концу первого года жизни ребенка. Для лечения крипторхизма у мальчиков в возрасте около одного года рекомендуется следующий режим дозирования: 250 МЕ/доза (0,17 мл из флакона 1500 МЕ) 2 раза в неделю, курс лечения - 5 недель.

Дозировка 5000 МЕ

У женщин:

Индукция овуляции: 5000 МЕ или 10000 МЕ чХГ вводят через 24-48 ч после достижения адекватного ответа яичников. Пациентке рекомендуется иметь половые контакты в день введения чХГ и на следующий день после введения.

Подготовка фолликулов к пункции для проведения ВРТ: вводят 5000 МЕ или 10000 МЕ чХГ через 24-48 ч после последнего введения чМГ или ФСГ, т.е. при достижении оптимальной реакции яичников.

У мальчиков и мужчин:

Для оценки функции яичек при гипогонадотропном гипогонадизме однократно вводят 5000 МЕ чХГ.

Для ускорения полового созревания у мальчиков вводят 5000 МЕ чХГ 1 раз в неделю в течение 3 месяцев.

Диагностика:

Для дифференциальной диагностики крипторхизма и анорхизма у мальчиков однократно вводят 5000 МЕ препарата Хорагон®.

Побочное действие

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции связаны с гиперстимуляцией яичников, например, СГЯ. Частота возникновения нежелательных реакций зависит от дозы препарата и от переносимости пациентом проводимого лечения.

Частота побочных эффектов: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до <1/10), нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Системно-органный класс	*Очень часто*	*Часто*	*Нечасто*	*Частота не установлена*
Нарушения со стороны				Реакции гиперчувствительности (местные и

иммунной системы				генерализованные реакции), в т.ч. анафилактические реакции и анафилактический шок
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			Задержка электролитов и жидкости в организме	
Нарушения психики			Депрессия, раздражительность, повышенная возбудимость	Эмоциональная лабильность (у мальчиков)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль			
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» (у мужчин)		Тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, боль в животе, рвота	Диарея	
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей		Экзантема, угревая сыпь		Сыпь, эритема, зуд
Нарушения со стороны половых ор-	Гинекомастия	СГЯ I или II степени, увеличение	СГЯ III степени	Болезненность молочных желез, увеличение полового члена

ганов и молочной железы		молочных желез, боль в яичках		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции в месте инъекции			Повышение температуры тела, слабость, астения

Передозировка

В связи с применением высоких доз препарата Хорагон® у женщин при индукции овуляции возможно развитие СГЯ III степени.

Симптомы: резкая боль в брюшной полости (особенно в паховой области), тошнота, рвота, диарея, вздутие кишечника, олигурия, тахипноэ, отеки нижних конечностей, в тяжелых случаях – гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение водно-электролитного баланса, асцит, перитонит, гидроторакс, острая легочная недостаточность, тромбоэмболические осложнения. Это состояние сопровождается развитием больших кист яичников с опасностью их разрыва и внутрибрюшинного кровотечения, асцитом, гидротораксом и опасностью развития тромбоэмболических осложнений.

Лечение: отмена препарата, при необходимости – госпитализация, назначение симптоматической терапии для коррекции водно-электролитного баланса, нарушений гемостаза и других нарушений.

Случаи передозировки по другим показаниям не наблюдались.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Хорагон® не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами!

Следует избегать совместного применения препарата с высокими дозами глюкокортикостероидов.

Хорагон® может усиливать симптомы СГЯ, наступившего в результате применения препаратов чМГ и кломифена.

Особые указания

Общие

Применение чХГ вызывает увеличение секреции андрогенов и задержку жидкости. Препарат Хорагон® следует с осторожностью назначать пациентам с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией; хронической почечной недостаточностью; эпилепсией, мигренью (в том числе в анамнезе).

Тромбоэмболические осложнения

Пациенты с известными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как индивидуальная или семейная предрасположенность, ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2) или тромбофилия, могут иметь повышенный риск венозных или артериальных тромбоэмболических осложнений во время или после лечения гонадотропинами. В таких случаях необходимо оценить соотношение польза/риск. Следует учитывать, что сама беременность также повышает риск развития тромбоэмболических осложнений.

У женщин

Перед началом применения препарата Хорагон® рекомендуется проведение диагностики бесплодия, а также установление возможных противопоказаний к беременности. Также проводят обследование на наличие гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, опухолей гипоталамо-гипофизарной области, с последующим назначением соответствующего лечения при необходимости.

Синдром гиперстимуляции яичников:

При контролируемой гиперстимуляции яичников вследствие развития развития множественных фолликулов у пациенток возможно развитие СГЯ.

СГЯ – синдром, отличный от неосложненного увеличения яичников, проявляется более выраженной степенью тяжести. 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 до начала следующего менструального цикла.

СГЯ может быстро прогрессировать (в течение от 24 ч до нескольких дней), становясь серьезным медицинским осложнением. Чаще всего СГЯ развивается после введения чХГ, признаки раннего начала наблюдаются в течение первых 9 дней после окончания лечения, а признаки позднего начала могут появиться при наступлении беременности. Обычно СГЯ проходит спонтанно после начала менструации. СГЯ может быть более тяжелым и затяж-

ным в случае наступления беременности. В связи с вышеизложенным, пациентки должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2-х недель после введения чХГ.

Клинические проявления СГЯ I и II степени, как правило, проходящие самостоятельно, включают в себя нарушения функции желудочно-кишечного тракта (боль в животе, вздутие живота, тошнота, рвота и/или диарея), увеличение яичников, увеличение массы тела, образование кист яичников. При СГЯ III степени также наблюдаются значительное увеличение яичников, одышка, олигурия. Также выявляются высокая концентрация половых гормонов в крови, гиповолемия, гемоконцентрация, электролитные нарушения, асцит, гемоперитонеум, плевральный выпот, гидроторакс и острый респираторный дистресс синдром. Крайне редко при СГЯ III степени наблюдаются перекрут яичника или тромбоэмболические осложнения.

Для снижения риска развития СГЯ необходимо проводить тщательный контроль реакции яичников на проводимую терапию на основании результатов УЗИ и в сочетании с определением концентрации эстрадиола (до начала терапии и на протяжении применения препарата). Соблюдение рекомендуемой дозы препарата Хорагон, режима введения и тщательный мониторинг проводимого лечения способствуют минимизации частоты развития СГЯ. Путем аспирации содержимого всех фолликулов перед овуляцией при искусственном оплодотворении можно снизить частоту развития СГЯ.

При развитии СГЯ тяжелой степени терапию прекращают, пациентку госпитализируют и начинают специфическую терапию.

Развитие СГЯ более характерно для пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Многоплодная беременность:

При многоплодной беременности отмечается повышенный риск неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

При применении чХГ многоплодная беременность развивается чаще, чем при естественном зачатии. Отмечается наиболее высокая частота рождения двойни. Для минимизации риска многоплодной беременности рекомендуется проводить тщательный мониторинг реакции яичников.

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.

Осложнения беременности:

Частота преждевременных родов и самопроизвольных абортов у пациенток, прошедших ВРТ или стимуляцию роста фолликулов, выше, чем у здоровых женщин.

Эктопическая беременность:

При заболеваниях маточных труб в анамнезе, как при естественном зачатии, так и при лечении бесплодия, у женщин имеется высокий риск возникновения эктопической беременности. Распространенность внематочной беременности после ЭКО составляет от 2 до 5%, по сравнению от 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, которые подверглись нескольким схемам введения препаратов для лечения бесплодия. Пока не установлено, увеличивает ли лечение гонадотропинами исходный риск развития этих опухолей у женщин с бесплодием.

Врожденные пороки развития:

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.

Лабораторные показатели

Во время лечения препаратом Хорагон® и в течение 10 дней после прекращения лечения, может отмечаться влияние терапии на показатели иммунологических тестов, на содержание чХГ в плазме крови/моче, что может привести к ложноположительному тесту на беременность.

Препарат Хорагон® содержит натрий, но не более 1 ммоль (23 мг) на 1 мл растворителя.

Применение препарата Хорагон® может привести к положительным результатам допинг-тестов.

Использование препарата Хорагон® в качестве допинга может быть опасно для здоровья.

У мальчиков и мужчин

Препарат Хорагон® следует с осторожностью применять у мальчиков препубертатного периода, чтобы избежать раннего закрытия зоны роста эпифизов костей или преждевременного полового созревания. Необходим регулярный контроль состояния костей и скелета.

При применении чХГ у мальчиков в возрасте около одного года, проходящих лечение крипторхизма, возможно появление признаков воспаления и усиленного апоптоза сперматозоидов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния препарата Хорагон® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Предполагают, что Хорагон® не оказывает отрицательного воздействия на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 1500 МЕ или 5000 МЕ.

По 1500 МЕ или 5000 МЕ лиофилизата во флаконы бесцветного стекла типа I, укупоренные бромбутиловой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластиковым колпачком типа «флип-офф».

По 1 мл растворителя в ампулы бесцветного стекла типа I с возможным цветным кодированием в виде цветной точки и/или одного или нескольких колец.

По 3 флакона с лиофилизатом и 3 ампулы с растворителем в контурную ячейковую упаковку. По 1 контурной ячейковой упаковке с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

Лиофилизат: 3 года.

Растворитель: 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Ферринг ГмбХ

Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

Производитель

лиофилизат: Ферринг ГмбХ,

Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

растворитель: Хаупт Фарма Вюлфинг ГмбХ,

Бетельнер Ландштрассе 18, 31028 Гронау/Лейне, Германия.

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу:

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: + 7 (495) 287-0342.

Факс: +7 (495) 287-0343.

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз»



Эксузян Д.Д.