

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### ПРЕГНІЛ® (PREGNYL®)

#### **Склад:**

1 ампула (або 1 мл готового розчину) містить

*діюча речовина:* 1500 МО або 5000 МО людського хоріонічного гонадотропіну;

*допоміжні речовини:* натрію кармелоза; маніт (Е 421); натрію гідрофосфат, дигідрат; натрію дигідрофосфат, дигідрат.

1 ампула з розчинником містить 1 мл розчину натрію хлориду 0,9 %.

#### **Лікарська форма.**

Порошок для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* сухий порошок білого кольору або маса, що злипається; розчинник – прозорий та безбарвний водний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції. Гонадотропні гормони. Код АТХ G03G A01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Прегніл® містить людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ) з активністю лютеїнізуючого гормону (ЛГ). ЛГ є необхідним для росту і дозрівання гамет у чоловіків та жінок, а також для продукування статевих стероїдних гормонів.

Жінкам препарат Прегніл® слід застосовувати в якості замітника викиду ендogenous ЛГ в середині циклу, щоб індукувати завершальну фазу дозрівання фолікулів, що призводить до овуляції. Препарат Прегніл можна застосовувати також як замітник ендogenous ЛГ під час лютеїнової фази.

Чоловікам препарат Прегніл® слід застосовувати для стимуляції клітин Лейдига для прискорення процесу утворення тестостерону.

##### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція та розподіл.* Максимальні концентрації ЛХГ у плазмі крові досягалися після однократної внутрішньом'язової (в/м) або підшкірної (п/ш) ін'єкції ЛХГ через 6 та 16 годин відповідно у чоловіків, а у жінок – приблизно через 20 годин. Хоча спостерігалась висока міжсуб'єктна варіабельність, пов'язана зі статтю відмінність після в/м ін'єкції може бути наслідком більшої товщини жирової тканини у ділянці сідниць у жінок, ніж у чоловіків.

*Біотрансформація.* ЛХГ метаболізується приблизно на 80 %, головним чином у нирках.

*Виведення.* В/м та п/ш способи введення ХЛГ є біоеквівалентними стосовно об'єму абсорбції та видимого періоду напіввиведення, що становить приблизно 33 години. Враховуючи рекомендовані режими дозування і тривалість періоду напіввиведення, кумуляції не очікується.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

##### Жінки:

- ☐ стимуляція овуляції при безплідді, зумовленому ановуляцією або порушенням визрівання фолікулів;
- ☐ підготовка фолікулів до пункції у програмах контрольованої стимуляції яєчників (для програми допоміжної репродукції);

- підтримка лютеїнової фази при проведенні контрольованої стимуляції яєчників (у програмі допоміжної репродукції) із застосуванням аналогів гонадотропін-рилізінг гормону або інших засобів для стимуляції овуляції при жіночому безплідді, зумовленому ановуляцією при відсутності активності ендogenous естрогену (I група недостатності яєчників по класифікації ВООЗ).

#### Чоловіки:

- гіпогонадотропний гіпогонадізм;
- безпліддя, пов'язане з ідіопатичною диспермією.

#### Хлопчики:

- затримка статевого дозрівання, пов'язана з недостатньою продукцією гонадотропіну гіпофізом
- крипторхізм, не пов'язаний з анатомічною обструкцією.

#### ***Протипоказання.***

##### Жінки та чоловіки.

- Підвищена чутливість до гонадотропінів людини або до будь-якого з компонентів препарату.
- Діагностовані або підозрювані пухлини яєчників, молочних залоз, матки, тестикулів, простати, гіпофізу або гіпоталамуса.
- Первинна гонадальна недостатність.

##### Жінки (додатково)

- Вроджена патологія статевих органів, при якій протипоказана вагітність.
- Фіброїдна пухлина матки, при якій протипоказана вагітність.
- Вагінальна кровотеча невідомої етіології.
- Кіста яєчника або збільшення яєчників, не пов'язані з синдромом полікістозу яєчників.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Взаємодії препарату Прегніл® з іншими лікарськими засобами не вивчали; отже, не можна виключити взаємодії з лікарськими засобами, що часто застосовуються.

Після введення Прегніл® може впливати на імунологічне визначення ЛХГ у плазмі/сечі до 10 днів, і тест на вагітність може бути псевдопозитивним.

#### ***Особливості застосування.***

##### Жінки та чоловіки.

- Слід виключити наявність неконтрольованої негонадальної ендокринопатії (наприклад, порушення функції щитовидної залози, надниркових залоз або гіпофіза).
- Діюча речовина даного препарату отримана із сечі людини, тому не можна виключити ризик передачі патогенного мікроорганізму (відомого або невідомого). Не було випадків вірусної контамінації внаслідок застосування гонадотропінів, отриманих із сечі людини.
- *Пацієнти, які дотримуються дієти з обмеженим вмістом натрію.* Даний препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у добовій дозі, тобто практично не містить натрію.
- Прегніл® не слід застосовувати для зниження маси тіла. ЛХГ не впливає на метаболізм жиру, розподіл жирової тканини або апетит.

##### Жінки.

- У період вагітності, що наступила після індукції овуляції гонадотропними препаратами, є підвищеним ризик багатоплідної вагітності.
- Оскільки у жінок, які страждають на безпліддя та отримують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), особливо ЕКЗ, зазвичай є аномалії труб, ризик ектопічної вагітності може бути підвищений. Тому важливе раннє підтвердження за допомогою УЗД внутрішньоматкової вагітності.
- Частота спонтанного абортів у жінок, яким проводиться ДРТ, а також у жінок із ановуляцією є вищою за частоту у нормальній популяції.
- Частота вроджених вад розвитку після допоміжних репродуктивних технологій, а також у жінок з ановуляцією, може бути трохи вищою, ніж після спонтанного зачаття. Вважається, що це пов'язано з відмінністю батьківських характеристик (наприклад, вік матері, характеристики сперми) і вищою частотою багатоплідної вагітності. Немає ознак, які б пов'язували застосування гонадотропінів з підвищеним ризиком вроджених вад.

- *Небажана гіперстимуляція яєчників.* У пацієнок, які отримують лікування з причини ановуляції або недозрівання фолікулів, попереднє застосування препаратів ФСГ може призводити до небажаної гіперстимуляції яєчників. Тому перед початком терапії ФСГ та регулярно протягом лікування, слід оцінювати фолікулярний розвиток за допомогою УЗД і визначати рівні естрогенів. При застосуванні високих доз препарату рівні естрогенів можуть зростати дуже швидко (наприклад, збільшуватися більше ніж у 2 рази протягом 2-х або 3-х послідовних днів), що призводить до досягнення дуже високих преовуляторних показників. Діагноз небажаної гіперстимуляції яєчників може бути підтверджений УЗД.

Якщо виникає така небажана гіперстимуляція яєчників (тобто не як частина підготовчого лікування перед екстракорпоральним заплідненням з перенесенням ембріонів (ЕКЗ-ПЕ), перенесенням гамети у маткову трубу (ПГМТ) або інших ДРТ), слід негайно відмінити препарат ФСГ. У цьому випадку слід уникати вагітності і не призначати препарат Прегніл®, оскільки застосування ЛГ-активного гонадотропіну на цій стадії може індукувати, на додаток до множинної овуляції, синдром гіперстимуляції яєчників. Це особливо важливо при лікуванні пацієнок із полікістозом яєчників.

Клінічними симптомами розвитку легкої форми синдрому гіперстимуляції яєчників є шлунково-кишкові розлади (біль у животі, нудота, діарея), біль у молочних залозах, невелике або помірне збільшення яєчників та оваріальні кісти. Повідомлялося, що синдромом гіперстимуляції яєчників може бути асоційований із транзиторними патологічними змінами показників функції печінки, які свідчать про порушення функції печінки, що можуть супроводжуватися морфологічними змінами при біопсії печінки. В окремих випадках тяжка форма синдрому гіперстимуляції яєчників може представляти загрозу життю пацієнтки. Такий стан характеризується розвитком великих кіст яєчників (схильних до розриву), асцитом, збільшенням маси тіла, гідротораксом (дуже часто), тромбоемболічними ускладненнями (інколи).

- Жінки із загальноприйнятими факторами ризику розвитку тромбозу, такими як персональний або родинний анамнез, виражене ожиріння (індекс маси тіла  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) або тромбофілія, можуть мати підвищений ризик венозних або артеріальних тромбоемболічних ускладнень під час або після лікування гонадотропінами. У таких жінок переваги ЕКО-лікування слід співставити з ризиками. Проте слід зазначити, що вагітність сама по собі несе підвищений ризик тромбозу.
- Препарат Прегніл® може впливати протягом 10 днів на результат ЛХГ-тесту на вагітність, тому тест може бути псевдопозитивним.

#### Чоловіки.

- У літературі описані випадки утворення антитіл проти ЛХГ після застосування ЛХГ. Рідко це може призводити до неефективності лікування у чоловіків.
- Лікування за допомогою ЛХГ призводить до збільшення продукування андрогенів, тому пацієнти з латентною або вираженою серцевою недостатністю, порушенням функції нирок, артеріальною гіпертензією, епілепсією або мігренню (або з такими захворюваннями в анамнезі) мають перебувати під постійним наглядом лікаря, оскільки підвищення продукування андрогенів інколи може спричинити погіршення стану або рецидив захворювання.

#### Хлопчики.

- ХГТ слід з обережністю застосовувати хлопцям препубертатного віку, щоб уникнути передчасного закриття зони росту епіфіза або передчасного статевого дозрівання. Слід регулярно перевіряти показники розвитку скелетної системи.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Фертильність.*

Препарат Прегніл® сприяє фертильності.

Препарат Прегніл® застосовувати для лікування жінок, яким проводиться індукція овуляції або контрольована стимуляція яєчників у програмах контрольованої стимуляції яєчників. Чоловікам препарат застосовувати для лікування дефіциту сперматогенезу, спричиненого гіпогонадотропним гіпогонадизмом.

*Вагітність.*

Препарат Прегніл® не показаний для застосування у період вагітності. Немає даних щодо застосування хоріонічного гонадотропіну у період вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність у результаті застосування ЛХГ. Можливий ризик для людини невідомий. Препарат Прегніл® можна застосовувати у період вагітності для підтримки лютеїнової фази, і не можна застосовувати на пізніших термінах вагітності.

#### Лактація.

Немає інформації щодо клінічних досліджень та досліджень на тваринах стосовно проникнення ЛХГ у молоко. Малоімовірно, що ЛХГ проникає у грудне молоко людини, оскільки його молекулярна маса є високою. Навіть якщо би ЛХГ проникав у грудне молоко, він би зазнавав розпаду у шлунково-кишковому тракті дитини.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Препарат Прегніл® не впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Спосіб застосування

Препарат Прегніл® слід відновлювати розчинником з упаковки. Отриманий розчин вводити безпосередньо після приготування. Перед введенням розчин візуально слід перевірити щодо повного розчинення порошка. Препарат не застосовувати, якщо розчин містить механічні включення або не є прозорим.

Для попередження болю при виконанні ін'єкції та витікання розчину з місця ін'єкції препарат Прегніл® слід вводити повільно (внутрішньом'язово або підшкірно). Невикористаний розчин слід утилізувати. Підшкірну ін'єкцію може виконувати пацієнт або партнер, за умови, що вони отримали належні інструкції від лікаря. Пацієнт, якщо він добре мотивований, має відповідну підготовку та можливість звернутися до спеціаліста, може сам собі вводити препарат ін'єкційно.

#### Дозування

Лікування препаратом Прегніл® повинен призначати лише лікар із досвідом лікування безпліддя. Першу ін'єкцію препарату Прегніл® слід виконувати під безпосереднім контролем лікаря.

#### Жінки.

*Індукція овуляції при безплідді, зумовленому ановуляцією або порушенням визрівання фолікулів.*

Зазвичай вводиться одна ін'єкція препарату Прегніл® у дозі від 5000 до 10000 МО після лікування фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) або людським менопаузальним гонадотропіном (ЛМГ).

*При підготовці фолікулів до пункції у програмах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ).*

Зазвичай вводять одну ін'єкцію препарату Прегніл® у дозі від 5000 до 10000 МО після лікування ФСГ або ЛМГ.

*Для підтримки лютеїнової фази в програмах контрольованої стимуляції яєчників.*

Ввести 2-3 ін'єкції по 1000-3000 МО кожна, протягом 9 днів після овуляції або пересадки ембріона (наприклад, у 3-й, 6-й та 9-й дні після стимульованої овуляції).

#### Чоловіки.

Дози, вказані нижче, мають орієнтовний характер і повинні регулюватися індивідуально залежно від клінічної відповіді.

*Гіпогонадотропний гіпогонадизм та ідіопатична диспермія.*

1000-2000 МО препарату Прегніл® 2-3 рази на тиждень. У разі безпліддя внаслідок диспермії можливе поєднання препарату Прегніл® (2-3 рази на тиждень) із препаратом, що містить фолітропін (ФСГ).

Покращення сперматогенезу можна очікувати після проведення терапії протягом щонайменше 3 місяців.

Під час лікування необхідно тимчасово припинити тестостерон-замісну терапію. Іноді для закріплення покращення стану достатньо введення людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ).

Курс лікування повинен тривати не менше 3 місяців, до очікуваного поліпшення сперматогенезу. Під час цього лікування необхідно призупинити замісну терапію тестостероном. Коли поліпшення сперматогенезу досягнуте, для його підтримки іноді достатньо введення тільки людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ).

#### Хлопчики.

*Затримка статевого дозрівання, пов'язана з недостатнім продукуванням гонадотропіну гіпофізом 1500 МО 2-3 рази на тиждень протягом не менше 6 місяців.*

*При крипторхізмі, не зумовленому анатомічною обструкцією:*

- віком до 2 років: 250 МО 2 рази на тиждень упродовж 6 тижнів (див. нижче підрозділ «Розведення препарату для пацієнтів дитячого віку» щодо інформації, як отримати 250МО із 1500 МО);
- віком до 6 років: 500-1000 МО 2 рази на тиждень упродовж 6 тижнів (див. нижче підрозділ «Розведення препарату для пацієнтів дитячого віку» щодо інформації, як отримати 500 МО із 1500 МО);
- віком від 6 років: 1500 МО 2 рази на тиждень упродовж 6 тижнів.

При необхідності курс лікування можна повторити.

Розведення препарату для пацієнтів дитячого віку

1. Взяти порожню стерильну ємкість
2. Додати 1 мл розчину препарату Прегніл® 1500 МО.
3. Додати 2 мл стерильного розчину натрію хлориду 0,9%.
4. Обережно збовтати до змішування компонентів.
5. Набрати у шприц 0,5 мл розчину для ін'єкції 250 МО або 1 мл розчину для ін'єкцій 500 МО і ввести розчин препарату Прегніл®.
6. Утилізувати залишки розчинуПрегніл®.

Невикористаний препарат та відходні матеріали мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

*Діти.*

Щоб уникнути раннього замикання зони росту епіфізу або передчасного статевого розвитку, ЛХГ слід застосовувати з обережністю хлопчикам у передпубертатний період. Необхідно ретельно стежити за розвитком опорно-рухового апарату.

***Передозування.***

Показано, що гостра токсичність препаратів гонадотропіну, отриманих із сечі, є дуже низькою. Проте є вірогідність того, що дуже висока доза ЛХГ може спричинити синдром гіперстимуляції яєчників.

***Побічні реакції.***

Внутрішньом'язове або підшкірне введення препарату Прегніл® може призводити до виникнення місцевих реакцій у місці введення. Більшість місцевих реакцій були легкими і тимчасовими. Рідко спостерігалися генералізовані реакції гіперчутливості. Небажаний синдром гіперстимуляції яєчників є потенційно серйозним побічним ефектом препарату Прегніл®.

Пов'язані з дією лікарського препарату побічні реакції перераховані нижче за класом систем органів і частотою. Частота визначена як: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1 000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

*З боку імунної системи:* рідко – генералізовані реакції гіперчутливості (наприклад, генералізоване висипання або пропасниця).

*Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату:* рідко – алергічні реакції в місці ін'єкції; невідомо – місцеві реакції в місці ін'єкції (синець, біль, почервоніння, припухлість та свербіж).

Жінки

*З боку судинної системи:* рідко – тромбоемболізм, асоційований із лікуванням ФСГ/ЛХГ, як правило, при тяжкій формі синдрому гіперстимуляції яєчників.

*З боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння* невідомо – гідроторакс як ознака тяжкої форми синдрому гіперстимуляції яєчників.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – абдомінальні та шлункові порушення (нудота, діарея) як ознака синдрому гіперстимуляції яєчників середньої тяжкості; невідомо – асцит як ускладнення тяжкої форми синдрому гіперстимуляції яєчників.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* небажана гіперстимуляція яєчників, легка (часто) та тяжка (рідко) форми синдрому гіперстимуляції яєчників.

СГЯ легкої форми тяжкості болісні відчуття у молочних залозах, збільшення яєчників (від легкого до помірного), кіста яєчника, біль у животі, дискомфорт у животі, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, метеоризм).

СГЯ тяжкої форми тяжкості великі кісти яєчників (схильні до розриву), гострий абдомінальний біль, асцит, збільшенням маси тіла, гідроторакс, рідко – тромбоемболічні ускладнення внаслідок застосування ФСГ/ЛХГ.

*Обстеження:* невідомо – збільшення маси тіла як ознака тяжкої форми синдрому гіперстимуляції яєчників.

#### Чоловіки.

*З боку метаболізму та харчування:* нечасто – спостерігалися затримка води та натрію в організмі після застосування препарату у високих дозах (вважається результатом надмірного продукування андрогенів).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* рідко – лікування ЛХГ може призводити до гінекомастії.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Враховуючи відсутність досліджень щодо сумісності, не слід змішувати Прегніл з іншими лікарськими засобами.

#### **Упаковка.**

*Прегніл<sup>□</sup>, порошок для розчину для ін'єкцій по 1500 МО:* 3 ампули з порошком та 3 ампули з 1 мл розчинника (розчин натрію хлориду 0,9 %) в лотку; по 1 лотку в картонній упаковці.

*Прегніл<sup>□</sup>, порошок для розчину для ін'єкцій по 5000 МО:* 1 ампула з порошком та 1 ампула з 1 мл розчинника (розчин натрію хлориду 0,9 %) в лотку; по 1 лотку в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Н.В. Органон, Нідерланди/N.V. Organon, the Netherlands.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6, Нідерланди/Kloosterstraat 6, 5349 АВ Осс, the Netherlands.

Моленштраат 110, 5342 СС Осс, Нідерланди/Molenstraat110, 5342 СС Осс, the Netherlands.