

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лицето, което е издало разрешението за употреба № 12302/03.02.06

688/17.01.06

[Signature]

1. Име на лекарствения продукт

GONAL-f 300 IU/0,5 ml (22 micrograms /0,5 ml), инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

2. Качествен и количествен състав

Follitropin alfa*, 600 IU/ml (еквивалентни на 44 micrograms/ml).

Всеки патрон доставя 300 IU (еквивалентни на 22 micrograms) в 0,5 ml.

*Follitropin alfa е рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (FSH), произведен с рекомбинантна ДНК технология от клетъчна линия (CHO) произлизаща от яйчник на китайски хамстер.

За помощните вещества виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Липса на овулация (включваща поликистозно заболяване на яйчниците, (PCOD)) при жени, които не са се повлияли от лечение с кломифен цитрат.
- Стимулация на мултифоликулното развитие при пациентки, подложени на суперовулация в рамките на методите за асистирана репродукция (ART), като *in vitro* фертилизация (IVF), интрафалопиев трансфер на гамети (GIFT) и интрафалопиев трансфер на зиготи (ZIFT).
- GONAL-f, приложен заедно с лутеинизиращ хормон (LH) се препоръчва за стимулация на фоликулното развитие при жени, страдащи от тежък дефицит на FSH и LH. В клинични проучвания такива пациентки са били определени чрез нивата на ендогенния серумен LH < 1.2 IU/l.
- GONAL-f е показан заедно с човешкия Хорион Гонадотропин (hCG) за стимулация на сперматогенезата при мъже, които имат вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с GONAL-f трябва да започне под наблюдението на лекар, специалист в лечението на стерилитет.

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение.

Дадените препоръки за дозиране на GONAL-f съвпадат с тези на уринния FSH. Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневните му дози, режими на приложение и процедурите за контрол на лечението не трябва да се различават от използваните такива при уринен FSH. Когато тези дози са били използвани в клинично проучване, сравняващо GONAL-f и уринен FSH, GONAL-f е бил по ефективен от уринния FSH с оглед на по-ниска обща доза и по-кратък период, необходим за постигането на

предовулаторни състояния. Препоръчва се придържането към посочените по-долу начални дози. Била е показана биоеквивалентност между еквивалентни дози от монодозовите и мултидозовите опаковки на GONAL-f. Препоръчва се придържане към посочените по-долу начални дози.

Жени с липса на овулация (включително PCOD):

Целта на терапията с GONAL-f е да се развие един узрял Граафов фоликул, който яйчникът ще отдели след прилагането на hCG.

GONAL-f може да се прилага като серия от ежедневни инжекции. При пациентки в менструален цикъл, лечението трябва да започне в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл.

Лечението трябва да бъде точно съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, който се определя чрез ултразвуково измерване на фоликулната големина и/или чрез естрогенната секреция. Обикновено прилаганият режим започва с 75-150 IU FSH на ден и се увеличава с 37.5 IU, или 75 IU на 7 или, за предпочитане, на 14 дневни интервали, когато е необходимо да се получи адекватен, но не прекомерен отговор. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако пациентката не се повлияе достатъчно след 4 седмици лечение, цикълът трябва да бъде прекъснат и тя да започне отново лечението, приемайки по-висока начална доза от тази в прекъснатия цикъл.

При постигнат оптимален отговор, една еднократна инжекция от 5 000 IU до 10 000 IU hCG трябва да бъде приложена 24-48 часа след последната GONAL-f инжекция. На пациентката се препоръчва да има коитус в деня на и в деня след поставянето на hCG. Като алтернатива може да бъде приложен и интраутеринен/вътрематочен метод на осеменяване (IUI).

При получен превишен отговор, лечението се прекъсва и приложението на hCG се преустановява (вижте т. 4.4). Лечението в следващия цикъл трябва да започне с по-ниска дозировка от тази в предишния.

Жени, подложени на стимулация на яйчниците за множествено фоликуларно развитие преди *in vitro* фертилизация или други методи за асистирана репродукция:

Обикновено прилаганият режим за суперовулация включва поставянето на 150-225 IU GONAL-f дневно, започвайки на втория или третия ден от цикъла. Лечението се продължава до постигането на адекватно фоликуларно развитие (измерено чрез естрогенната концентрация в серума и/или чрез ултразвуково изследване), с коригиране на дозата според отговора на пациентката, но не с повече от 450 IU дневно. Обикновено нужното фоликуларно развитие се постига средно до десетия ден на лечението (варира между 5 и 20 дни).

Една еднократна инжекция от 250 мкг r-hCG или 5 000 до 10 000 IU hCG се прилага 24-48 часа след последната инжекция GONAL-f, за да се предизвика крайно узряване на фоликула.

Низходящата регулация с агонист или антагонист на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) сега се използва често за подтискане на ендогенното повишаване на LH за контролиране на тонични нива на LH. Според стандартния протокол, GONAL-f се

започва приблизително 2 седмици след започването на лечение с агонист, и двете лечения продължават до постигането на адекватно фоликулно развитие. Например, след двуседмично лечение с агонист, през първите 7 дни се прилагат 150-225 IU GONAL-f. След това дозата се коригира според отговора на яйчника.

Досегашната практика при *in vitro* оплождане (IVF) показва, че като цяло успеваемостта на лечението не се променя по време на първите четири опита и постепенно се понижава след това.

Жени с липса на овулация, в резултат от тежък дефицит на LH и FSH.

При жени страдащи от тежък дефицит на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм), целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лутропин алфа е да се развие един узрял Граафов фоликул, от който ооцита да бъде освободен след прилагането на човешки Хорион Гонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да бъде прилаган като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и имат ниска ендогенна естрогенна секреция, лечението може да започне по всяко време.

Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалното повлияване на пациентката, получен чрез измерване на размера на фоликула чрез ултразвук и на естрогенния отговор. Препоръчва се да се започне с 75 IU лутропин алфа дневно заедно със 75-150 IU FSH.

Ако се налага увеличаване на дозата FSH, адаптирането към дозата трябва да става на интервали 7 - 14 дни като се предпочита увеличение с 37.5 IU-75 IU. Допустимо е да се увеличи продължителността на стимулацията на всеки един цикъл на лечение до 5 седмици.

Когато се получи оптимален резултат, се прилага единична инжекция от 5,000 IU до 10,000 IU hCG от 24 до 48 часа след последните инжекции GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има коитус в деня на и в деня след поставянето на hCG. Като алтернатива може да бъде приложен и интраутеринен (вътрематочен) метод за осеменяване (IUI).

Може да се наложи подържане на лутеална фаза, тъй като липсата на вещества с лутеотропна активност (LH/hCG) след овулация може да доведе до преждевременно разпадане на corpus luteum (жълтото тяло).

При получен превишен отговор, лечението трябва да се прекъсне и hCG да се спре. Лечението в следващия цикъл трябва да започне с по-ниска дозировка FSH, от тази в предишния цикъл.

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

Доза от 150 IU GONAL-f трябва да се приложи три пъти седмично, едновременно с hCG, за период най-малко от 4 месеца. Ако след този период пациентът не се повлияе, комбинираното лечение може да се продължи. Настоящият клиничен опит показва, че за постигането на сперматогенеза може да е необходимо лечение поне в продължение на 18 месеца.

4.3. Противопоказания



- Случаи на свръхчувствителност към FSH или към което и да е от помощните вещества;
- Тумори на хипоталамуса и на хипофизата;

При жени:

- Уголемяване на яйчниците или киста, която не е вследствие на поликистозно заболяване на яйчниците;
- Гинекологична хеморагия с неизяснена етиология;
- Карцином на яйчниците, матката или млечната жлеза;

Не трябва да се използва, когато не може да се получи ефективна ответна реакция като:

При жени:

- Първична недостатъчност на яйчниците;
- Малформации на половите органи, несъвместими с бременност;
- Фиброидни тумори на матката, несъвместими с бременност;

При мъже:

- Първична тестикулна недостатъчност;

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

GONAL-f е мощно гонадотропно вещество, способно да причини леки до тежки нежелани реакции и трябва да бъде назначавано само от лекари, които са напълно наясно с проблемите на безплодието и начините за тяхното лечение.

Лечението с гонадотропин изисква необходимото време и ангажимент от страна на лекаря и здравните служители, както и необходимите уреди за проследяване на лечението. При жените, безопасното и ефективно приложение изисква проследяване повлияването на яйчника с ултразвук, или за предпочитане в комбинация с редовно изследване нивата на серумния естрадиол. Възможно е да има различие в отговора към приложението на FSH при различните пациенти, като при някои от тях той може да е слаб. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за постигане целта на лечението, както при мъже, така и при жени.

Самостоятелното приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са добре мотивирани, достатъчно подготвени и с достъп до съвет от специалист. По време на обучението на пациента за самостоятелно приложение, специално внимание трябва да се обърне на специфичните инструкции за употребата на предварително напълнената писалка.

Първата инжекция GONAL-f трябва да бъде поставяна под пряко медицинско наблюдение. Пациенти с порфирия или наследствена предразположеност към порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието или първоначална проява на порфирия могат да наложат прекъсване на лечението.

Лечение при жени

Преди да започне лечението, безплодието на двойката трябва да бъде определено като подходящо и да се преценят евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентите трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, надбъбречна

недостатъчност, хиперпролактинемия и хипофизни или хипоталамични тумори, и да се назначи съответното лечение.

При пациентки, подложени на стимулация на фоликулния растеж, независимо дали в рамките на лечение за липса на овулация или като ART процедура /методи за асистирана репродукция/, може да се наблюдава уголемяване на яйчниците или развитие на свръхстимулация. Спазването на назначените режим и дозировка на GONAL-f, както и внимателното проследяване на лечението ще намали тези инциденти до минимум. Правилна оценка и проследяването на фоликулното развитие и узряване изисква специалист, който има опит в интерпретацията на съответните тестове.

В клинични проучвания, се наблюдава увеличение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато е назначен заедно с лутропин алфа. Ако се налага увеличаване на дозата FSH, адаптирането към дозата трябва да става за предпочитане на интервали от 7-14 дни и е желателно увеличението да е с 37.5 IU-75 IU.

Не са правени директни сравнения между GONAL-f/LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнение с исторически данни показва, че нивото на овулация получено при лечение с GONAL-f/LH е сходно с това, което се получава при hMG.

Синдром на свръхстимулация на яйчниците (ССЯ)

ССЯ е състояние различно от неусложненото уголемяване на яйчниците. ССЯ е синдром, който може да се изрази с увеличаващи се степени на тежест. Той се състои от изразено уголемяване на яйчниците, високо ниво на серумните полови стероиди и увеличаване на съдовата пропускливост, което може да доведе до акумулиране на течности в перитонеалната, плевралната и, по-рядко, в перикардиалната кухини.

При тежки случаи на ССЯ се наблюдава следната симптоматика: болки в коремната област, подуване на корема, тежко уголемяване на яйчниците, наддаване на тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми включващи гадене, повръщане и диария. Клиничната оценка разкрива още симптоми на хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврален излив, хидроторакс (набиране на течност в гръдния кош), сериозни белодробни усложнения и тромбоемболични усложнения.

Превисен отговор на яйчниците към лечението с гонадотропин рядко дава усложнения от типа на ССЯ, освен при индуциране на овулация с hCG. Ето защо, в случаи на овариална хиперстимулация е препоръчително да се спре hCG като се препоръчва на пациентката въздържане от полов живот или използване на бариерни методи за контрацепция, в продължение на най-малко 4 дни. ССЯ може да се развие бързо (в рамките на 24 часа до няколко дни) и да се превърне в сериозен медицински проблем. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани в продължение на поне 2 седмици след приложение на hCG.

За намаляване риска от развитие на ССЯ или многоплодна бременност се препоръчва ултразвуково изследване и измерване серумните нива на естрадиола. При липса на овулация рискът от ССЯ и многоплодна бременност се увеличава при серумно ниво на естрадиола >900 pg/ml (3300 pmol/l) и повече от 3 фоликула с диаметър 14 mm или повече. При ART има повишен риск от ССЯ при серумно ниво на естрадиола >3000 pg/ml (11000 pmol/l) и 20 или повече фоликули с диаметър 12 mm или повече. Когато

естрадиоловото ниво е >5500 pg/ml (20200 pmol/l) и където има 40 или повече фоликули общо, може да се наложи спиране приложението на hCG.

Придържането към препоръчаната дозировка за GONAL-f, режимът на приложение и внимателно проследяване на терапията ще сведат до минимум случаите на свръхстимулация на яйчниците и многоплодна бременност (Вижте точки 4.2. и 4.8).

При ART, аспирацията на всички фоликули, преди овулация, може да намали случаите на свръхстимулация.

ССЯ може да бъде по-тежък и по-продължителен при поява на бременност. Най-често ССЯ се появява след като хормоналното лечение е преустановено и достига максимума си след около 7 до 10 дни след лечението. Обикновено ССЯ изчезва спонтанно с началото на менструацията.

Ако се появи тежък случай на ССЯ, лечението с гонадотропин трябва да се преустанови, ако все още се провежда, пациентката трябва да се хоспитализира и да се назначи специфично лечение на ССЯ.

Този синдром се проявява по-често при жени с поликистозно заболяване на яйчниците.

Многоплодна бременност

Многоплодна бременност, особено от висок порядък, носи голям риск от нежелан изход както за плода, така и за майката.

При пациентки, подложени на лечение за предизвикване на овулация с GONAL-f, честотата на многоплодните бременности е увеличена в сравнение с естественото оплождане. По-голямата част от многоплодните зачевания са близнаци. За да се намали риска от многоплодна бременност, се препоръчва внимателно проследяване на отговора на яйчниците.

Рискът за многоплодна бременност при ART, е свързан с броя на заменените ембриони, тяхното качество, както и възрастта на пациентките.

Преди да започнат лечението, пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от многоплодно раждане.

Загуба на бременност

Загуба на бременност (недоизносване или аборт) при пациентки, подложени на стимулация на фоликулния растеж за индуциране на овулация, или подложени на ART, е по-честа, отколкото при нормалната популация.

Ектопична (извънматочна) бременност

Жени с анамнеза за заболяване на яйцепроводите са изложени на риск от ектопична бременност, независимо от това дали бременността е чрез спонтанно зачеване или чрез лечение, повлияващи плодовитостта. Честотата на ектопичната бременност след IVF (in vitro fertilisation) е изчислена в рамките на 2 до 5%, в сравнение с нормално установените 1 до 1.5%.

Новообразувания на репродуктивната система

Има сведения за новообразувания на яйчниците и други репродуктивни органи, както доброкачествени така и злокачествени, при жени подложени на многобройни лекарствени режими за лечение на безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини увеличава основния риск от развитие на такива тумори при жени, страдащи от безплодие.

Вродени малформации

Установяването на случаи на вродени малформации след ART е малко по-често, отколкото това след спонтанни зачевания. Смята се, че това се дължи на разлики в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристика на спермата) и многоплодните бременности.

Тромбоемболични усложнения

При жени с установени рискови фактори за тромбоемболични усложнения, такива като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропини може да увеличи този риск. При такива пациентки, назначаването на лечение трябва да става след като се прецени съотношението полза/риск. Трябва също да бъде отбелязано, че самата бременност също носи голям риск от тромбоемболични усложнения.

Лечение при мъже

Повишени ендогенни FSH нива са показателни за първичната тестикуларна недостатъчност. Такива пациенти не се повлияват от лечение с GONAL-f/ hCG.

Анализ на семенната течност се препоръчва да се прави от 4 до 6 месеца след започването на лечението, за да се прецени ответната реакция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия.

Едновременната употреба на GONAL-f с други средства, използвани за стимулиране на овулацията (като hCG, кломифен цитрат) може да потенцира фоликулния отговор, докато съвместната употреба с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон- GnRH, намаляващ хипофизарната чувствителност, може да увеличи необходимата доза GONAL-f за предизвикване на съответна реакция на яйчниците.

Няма съобщения за други клинично значими лекарствени взаимодействия по време на лечение с GONAL-f.

4.6. Бременност и кърмене

Няма индикация за използване на GONAL-f по време на бременност. В клиничната практика с гонадотропини, след контролирана хиперстимулация на яйчниците, не се споменава за тератогенни рискове. В случай на използване по време на бременност, клиничните данни са недостатъчни за да изключат тератогенен ефект на рекомбинантния FSH. Към този момент, няма данни за малформативни ефекти от лечението. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при изследвания с животни.

Употребата на GONAL-f не е показана по време на кърмене. По време на кърмене секрецията на пролактин може да се отрази неблагоприятно върху стимулацията на яйчниците.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са проучвани ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Лечение при жени

Много често срещани (> 1/10)

- Кисти на яйчниците;
- Леки до по-тежки локални реакции при поставянето на инжекция (болка, зачервяване, посиняване, оток и/или дразнене на мястото на поставяне на инжекция);
- Главоболие;

Често срещани (>1/100, < 1/10)

- Лек до среднотежък ССЯ (виж т. 4.4);
- Коремна болка и гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане, диария, коремни крампи и подуване;

Не често срещани (>1/1000, < 1/100)

- Тежка форма на ССЯ (виж т. 4.4);

Рядко срещани (>1/10 000, < 1/1000)

- Торзия на яйчниците, усложнение вследствие ССЯ;

Много рядко срещани (<1/10 000)

- Тромбоемболизъм, обикновено свързан с тежка форма на ССЯ;
- Леки системни алергични реакции (еритема, обрив или оток на лицето);

Лечение при мъже

Често срещани нежелани реакции (>1/100, <1/10)

Гинекомастия, акне, наддаване на тегло.

4.9. Предозиране

Ефектите от предозиране с GONAL-f не са известни, въпреки това може да се очаква появата на синдром на ССЯ (виж т.4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: гонадотропини, АТС код: G03GA05.

GONAL-f е лекарствено средство, което съдържа фоликуло стимулиращ хормон. Този хормон се произвежда от изменени с помощта на генното инженерство клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO).

При жените, най-важният ефект от парентералното приложение на FSH е образуването на зрели Граафови фоликули.

В клинични проучвания, пациентки с тежък дефицит на FSH и LH бяха определени чрез изследване нивата на ендогенния серумен LH < 1.2 IU/L, както са измерени в централната лаборатория. Трябва да се има предвид, че има разлики при измерване на нивата на LH в различните лаборатории.

При мъже с дефицит на FSH, GONAL-f, прилаган заедно с hCG в продължение на поне 4 месеца, предизвиква сперматогенеза.

5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, follitropin alfa се разпределя в извънклетъчното пространство с начален полуживот от около 2 часа, и се елиминира от организма с време на полуелиминиране от приблизително един ден. Steady state обемът на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0.6 l/h. Една осма от дозата follitropin alfa се отделя в урината.

При подкожно приложение, абсолютната бионаличност е около 70%. При многократно приложение, GONAL-f се натрупва трикратно повече, достигайки steady state в рамките на 3-4 дена. При жени, с подтисната ендогенна гонадотропна секреция, е доказано, че GONAL-f ефективно стимулира фоликуларното развитие и стероидогенезата, въпреки неизмеримите LH нива.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В широк кръг от токсикологични, мутагенни проучвания и проучвания при животински видове (кучета, плъхове, маймуни), остри и хронични (до 13 и до 52 седмици) не са наблюдавани патологични отклонения.

Нарушена способност за оплождане, в рамките на намалена плодовитост е била наблюдавана при плъхове, изложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/day) за продължителни периоди.

Прилаган във високи дози (≥ 5 IU/kg/day), follitropin alfa е причинил намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да е бил тератогенен, и дистокия подобна на тази, наблюдавана при уринен hMG. Тъй като GONAL-f е противопоказан по време на бременност, тези данни са с ограничена клинична значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Poloxamer 188:	0,05 mg
Sucrose:	30 mg
Methionine:	0,05 mg
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate:	0.225 mg
Disodium phosphate dihydrate:	0,555 mg
m-Cresol:	1,50 mg
O-Phosphoric acid, concentrated:	q.s.
Sodium hydroxide:	q.s.
Water for injections:	q.s. to 0,50 g.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не е приложимо

6.3. Срок на годност

2 години.

След първо отваряне: 28 дни (в рамките на срока на годност).

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при 2 °С-8 °С (в хладилник). Да не се замразява.
В рамките на срока на годност, продуктът може да се съхранява и при температура под 25 °С за период не повече от 28 дни и трябва да се изхвърли ако не е използван.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Данни за опаковката

0,5 ml от инжекционния разтвор в патрон от 3 ml (стъкло тип I), с ограничител на буталото (халобутилова гума) и завиваща се алуминиева капачка с черно гумено уплътнение от вътрешната страна.

Опаковка от 1 предварително напълнена писалка и 5 игли за приложение с писалката.

6.6. Препоръки при употреба

Разтворът не трябва да се използва ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по-късно от 28 дни след първото отаряне.

GONAL-f 300 IU/0,5 ml (22 micrograms/0,5 ml) е създаден така, че да не се разрешава отстраняването на патрона или пък друго лекарствено вещество да може да се смесва в патрона.

Изхвърлете използваните игли веднага след инжектиране.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
United Kingdom

8. Регистрационен номер: 20050042

9. Дата на първо разрешение на лекарствения продукт: 02.02.2005

10. Дата на актуализация на текста: Октомври, 2005

