

## 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ГОНАЛ-ф 300 IU/0.5 ml (22mcg/0.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.

ГОНАЛ-ф 450 IU/0.75 ml (33mcg/0.75ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.

ГОНАЛ-ф 900 IU/1.5 ml (66mcg/1.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој ml од растворот содржи 600 IU/ml фолитропин алфа\*, (еквивалентно на 44mcg/ml).

**ГОНАЛ-ф 300 IU/0.5 ml (22mcg/0.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

Секое наполнето повеќедозно пенкало испорачува 300 IU (еквивалентно на 22mcg) во 0.5ml.

**ГОНАЛ-ф 450 IU/0.75 ml (33mcg/0.75ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

Секое наполнето повеќедозно пенкало испорачува 450 IU (еквивалентно на 33mcg) во 0.75ml.

**ГОНАЛ-ф 900 IU/1.5 ml (66mcg/1.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

Секое наполнето повеќедозно пенкало испорачува 900 IU (еквивалентно на 66mcg) во 1.5ml.

\*Рекомбинантен хуман фоликулостимулирачки хормон (r-hFSH) произведен со рекомбинантна ДНК технологија во оваријални клетки на кинески хрчак (CHO).

Комплетна листа на ексципиенси, види поглавје 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнето пенкало.

Бистар безбоен раствор.

pH вредноста на растворот е 6.7-7.3.

## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

#### Кај возрасни жени

- Ановулација (вклучувајќи го и полицистичниот оваријален синдром) кај жени кои не реагираат на терапија со кломифен цитрат.
- Стимулација на мултифоликуларен развој кај жени подложени на суперовулација за асистирани репродуктивни технологии (ART) како што се *ин витро* фертилизација (IVF), интра-фалопијален трансфер на гамети и интра-фалопијален трансфер на зиготи.



- ГОНАЛ-ф заедно со препарат на лутеинизирачки хормон (LH) се препорачува за стимулација на фоликуларен развој кај жени со тешка LH и FSH дефициенција. Во клиничките испитувања овие пациенти се дефинирани според нивото на ендоген LH во серум кој е  $< 1.2 \text{ IU/L}$ .

#### Кај возрасни мажи

- ГОНАЛ-ф е индициран за стимулација на сперматогенеза кај мажи кои имаат конгенитален или стекнат хипогонадотропен хипогонадизам и тоа со истовремена терапија со хуман хорионски гонадотропин (hCG).

#### **4.2 Дозирање и начин на давање**

Третманот со ГОНАЛ-ф треба да започне под надзор на лекар кој е искусен во третманот на нарушен фертилитет.

Пациентот мора да биде обезбеден со точен број на пенкала за негов третман, и да биде соодветно едуциран за употреба на правилна инјекциона техника.

#### Дозирање

Препораките за дозирање дадени за ГОНАЛ-ф се истите кои се во употреба за уринарен FSH. Клиничките испитувања со ГОНАЛ-ф покажуваат дека дневните дози, режими на апликација, како и процедурите за следење на третманот не треба да се разликуваат од истите кои се во употреба за уринарни FSH препарати.

Се препорачува придржување до препорачаните почетни дози дадени подолу. Споредбени клинички испитувања покажале дека во просек на пациентите им е потребна помала кумулативна доза и пократок третман со ГОНАЛ-ф во споредба со уринарен FSH. Затоа се смета дека е соодветно да се даде пониска вкупна доза на ГОНАЛ-ф во споредба со генерално дадената доза на уринарен FSH, не само со цел да се оптимизира фоликуларниот развој, туку исто така да се минимизира ризикот од појава на несакана оваријална хиперстимулација. Види во поглавје 5.1.

Биоеквиваленцијата била демонстрирана помеѓу еквивалентни дози на монодозно пакување и повеќе дозно пакување на ГОНАЛ-ф.

#### Жени со ановулација (вклучително и полицистичен оваријален синдром):

ГОНАЛ-ф може да се дава како дневни инјекции. Кај жени со менструален циклус, третманот треба да започне во првите 7 дена од менструалниот циклус.

Најчесто се користи режимот кој започнува со 75-150 IU FSH дневно и се зголемува за 37.5 или 75 IU за 7 или 14 дневен интервал доколку е потребно, со цел да се добие адекватен, но не и прекумерен резултат. Третманот треба да биде прилагоден според индивидуалните резултати на пациентот кои се добиваат преку мерење на големината на фоликулот со метода на ултразвук и/или преку секрецијата на естроген. Максималната дневна доза вообичаено не е повисока од 225 IU FSH. Ако пациентот не постигне соодветна реакција после 4 неделен третман, тогаш терапијата треба да се прекине и пациентот треба да се подвргне на понатамошна евалуација после што може да го повтори третманот со повисока почетна доза од користената во претходниот циклус.



По добивањето на оптимален резултат, во рок од 24-48 часа по последната инјекција ГОНАЛ-ф се дава една инјекција од 250 mcg хориогонадотропин алфа (r-hCG) или 5.000 до 10.000 IU hCG. Се препорачува пациентот да има сексуален однос на денот на примање на hCG инјекцијата, и ден потоа. Како алтернатива, може да се изведе интраутерина инсеминација (IUI).

Во случај на прекумерен резултат, третманот треба да се прекине и да не се дава hCG инјекција (види во поглавје 4.4). Третманот треба да се повтори во следниот циклус со дози пониски од користените во предходниот циклус.

Жени подложени на оваријална стимулација за мултипен фоликуларен развој пред ин витро фертилизација или други асистирани репродуктивни технологии:

Вообичаена доза за суперовулација вклучува употреба на 150-225 IU ГОНАЛ-ф секој ден, почнувајќи на 2от или 3от ден од циклусот. Третманот продолжува се до постигнување на адекватен фоликуларен развој (кој се проценува преку пратење на серумските концентрации на естроген и/или ултразвучно испитување), со прилагодување на дозата во зависност од реакцијата на пациентот, но не повисока од 450 IU дневно. Во просек, адекватен фоликуларен развој вообичаено се постигнува до десеттиот ден од третманот (во опсег од 5 до 20 дена).

Потоа во рок од 24-48 часа од последната инјекција ГОНАЛ-ф се дава единечна инјекција од 250 mcg r-hCG или 5.000 до 10.000 IU hCG со цел индукција на финална фоликуларна матурација.

Надолна регулација со гонадотропин рилизинг хормон (GnRH) агонист или антагонист најчесто се применува со цел супримирање на ендогениот LH и контролирање на нагласеното ниво на LH. Во најчесто применуваниот протокол, со ГОНАЛ-ф се започнува приближно 2 седмици по отпочнувањето на третманот со агонист, и се продолжува со давање на двата препарати се додека не се постигне адекватен фоликуларен развој.

*На пример, после 2 недели терапија со агонист, се започнува со 150-225 IU ГОНАЛ-ф во рок од 7 дена. После тоа дозата се прилагодува во зависност од оваријалната реакција.*

Вкупните искуства со IVF покажуваат дека степенот на успешност на третманот е задржан за време на првите четири обиди и потоа постепено опаѓа.

Жени со ановулација која е резултат на тежок LH и FSH дефицит

Кај жени со LH и FSH дефицит (хипогонадотропен хипогонадизам), целта на терапијата со ГОНАЛ-ф во комбинација со лутропин алфа е да се постигне развој на еден зрел Граафов фоликул од каде по давање на хуман хориогонадотропен хормон (hCG) ќе се ослободи јајце клетка. ГОНАЛ-ф треба да се дава како дневни инјекции истовремено со лутропин алфа. Бидејќи овие пациенти се со аменореа и имаат ниска ендогена естроген секреција, третманот може да започне во било кое време.

Препорачливо е да се започне со 75 IU лутропин алфа на ден со 75-150 IU FSH. Третманот треба да биде прилагоден според индивидуалните резултати на пациентот кои се добиваат преку мерење на големината на фоликулот со метода на ултразвук и естрогенскиот одговор.



Во случај на потреба од покачување на FSH дозата, адаптирањето на истата се препорачува после интервал од 7-14 дена и тоа со покачување за 37.5-75 IU. Времетраењето на стимулацијата во еден циклус може да се продолжи до 5 седмици.

По добивањето на оптимален резултат, во рок од 24-48 часа по последната инјекција на ГОНАЛ-ф и лутропин алфа, се дава една инјекција од 250 микрограми r-hCG или 5.000 IU до 10.000 IU hCG. Се препорачува пациентот да има сексуален однос на денот на примање на hCG инјекцијата, и ден потоа. Како алтернатива, може да се изведе интраутерина инсеминација (IUI).

Треба да се земе предвид и поддршката на лутеалната фаза, бидејќи недостатокот на супстанции со лутеотропна активност (LH/hCG) после овулацијата може да доведе до прематурно пропаѓање на корпус лутеум.

Во случај на прекумерен резултат, третманот треба да се прекине и да не се дава hCG. Лекувањето може да се повтори во следниот циклус и тоа со дози на FSH пониски од тие во предходниот циклус.

#### Мажи со хипогонадотропен хипогонадизам.

ГОНАЛ-ф треба да се даде во доза од 150 IU три пати неделно во комбинација со hCG, во период од најмалку 4 месеци. Ако после овој период нема реакција, комбинираниот третман може да продолжи; моменталните клинички искуства покажуваат дека третман од најмалку 18 месеци може да биде неопходен за да се постигне сперматогенеза.

#### Посебна популација

##### Повозрасна популација

Нема релевантна употреба на ГОНАЛ-ф кај повозрасна популација. Не се докажани безбедноста и ефективноста на ГОНАЛ-ф кај повозрасни пациенти.

##### Оштетени бубрези или црн дроб

Кај пациенти со оштетување на црниот дроб или бубрезите не се докажани безбедноста, ефективноста и фармакокинетиката на ГОНАЛ-ф.

##### Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на ГОНАЛ-ф кај педијатриска популација.

##### Метод на администрација

ГОНАЛ-ф е наменет за поткожна употреба. Првата инјекција на ГОНАЛ-ф треба да се изврши под директен медицински надзор. Самостојна употреба на ГОНАЛ-ф би можело да се изврши само кај пациенти кои се добро мотивирани, адекватно обучени и имаат пристап до совет од професионалци.

Бидејќи ГОНАЛ-ф наполнето пенкало со повеќедозен патрон е наменет за повеќе инјекции, треба да се предвидат прецизни упатства за пациентите, како би се избегнала погрешна употреба на повеќедозното пенкало.



Инструкции за употреба на претходно наполнетото пенкало, види во поглавје 6.6 и "Инструкции за употреба".

#### 4.3 Контраиндикации

- хиперсензитивност на активната супстанција фолитропин алфа, FSH или на било кој од ексципиентите
- тумори на хипоталамусот или на хипофизата
- зголемени јајници или оваријални цисти кои не се резултат на полицистично оваријално заболување;
- гинеколошки крварења со непознато потекло
- карцином на јајници, матка или гради

Не треба да се користи ГОНАЛ-ф кога не може да се добие ефикасен резултат, како:

- примарно оваријално оштетување
- малформации на сексуални органи инкомпатибилни со бременост
- фиброидни тумори на утерусот инкомпатибилни со бременост
- примарна тестикуларна инсуфициенција

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

ГОНАЛ-ф е моќна гонадотропна супстанција која може да предизвика умерени до тешки несакани ефекти, и може да го употребуваат само лекари кои се потполно запознати со проблеми на неплодноста како и нивен третман.

Терапијата со гонадотропини бара конкретна временска посветеност од страна на лекарот и на помошните здравствени професионалци, како и достапност на соодветни лаборатории за мониторинг. Кај жени, сигурната и ефектна употреба на ГОНАЛ-ф бара следење на реакцијата на овариумите со ултразвук, поединечно или првенствено во комбинација со мерење на нивоа на естрадиол во серумот и тоа со редовни контроли. Можна е различна реакција на пациентите при администрирање на FSH, со слаба реакција на FSH кај некои пациенти и претеран одговор кај други. И кај мажите и кај жените треба да се дава најмалата ефикасна доза.

##### Порфирија

Пациенти со порфирија или фамилијарна историја на порфирија би требало внимателно да се следат за време на третманот со ГОНАЛ-ф. При влошување или прва појава на оваа состојба потребно е третманот да се прекине.

##### Третман кај жени

Пред да се започне со третманот, треба да се утврди причината за стерилитетот кај двојката и да се проценат можните контраиндикации за бременост. Особено пациентите треба да се испитаат за постоењето на хипотироидизам, адренкортикален дефицит, хиперпролактинемија и да се даде соодветен специфичен медицински третман.

Пациентките подложени на стимулација на фоликуларен раст, било да се третираат заради ановулаторна неплодност или за ART процедури, се соочени



со можна појава на хиперстимулација или оваријално зголемување. Придржувањето кон препорачаното дозирање и режим на администрирање, и внимателно следење на терапијата ја минимизира појавата на вакви настани. За точна интерпретација на показателите на фоликуларен развој и матурација, лекарот треба да биде искусен во интерпретирање на релевантните тестови.

Клиничките испитувања покажале зголемена чувствителност на овариумите на ГОНАЛ-ф кога се администрира заедно со лутропин алфа. Ако треба да се зголеми дозата на FSH, прилагодувањето треба да изведува во интервали од 7-14 дена и првенствено со покачувања од 37.5-75 IU.

Досега не е правена директна споредба на ГОНАЛ-ф/LH со хуман менопаузален гонадотропин (hMG). Претходно добиените податоци покажуваат дека процентот на овулација добиен со ГОНАЛ-ф/LH е сличен со процентот добиен со hMG.

#### Синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS)

Одреден степен на оваријално зголемување претставува очекуван ефект од контролираната оваријална стимулација. Почесто се среќава кај жени со полицистичен оваријален синдром и вообичаено се повлекува без посебен третман.

OHSS е медицинска појава различна од оваријално зголемување без компликации, која може да се манифестира со неколку степени на тежина. Се состои од забележително оваријално зголемување, високо ниво на сексуални стероиди во серумот и зголемена васкуларна пермеабилност која може да предизвика акумулација на течност во перитонеумот, плевралните и ретко перикардијалните шуплини.

Во потешки случаи на OHSS може да се забележат следните симптоми: абдоминална болка, абдоминална дистензија, големо оваријално зголемување, добивање во тежина, диспнеа, олигурија и гастроинтестинални симптоми кои вклучуваат гадење, повраќање и дијареа. Клиничките проценки покажуваат хиповолемија, хемоконцентрација, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални ефузии, хидроторакс или акутно пулмонално нарушување. Многу ретко, јак OHSS може да биде комплициран со оваријална торзија или тромбоемболични појави како пулмонарна емболија, исхемичен удар или миокардијален инфаркт.

Независни ризик фактори за развивање на OHSS вклучуваат полицистичен оваријален синдром со високи вкупни или рапидно зголемени серумски нивоа на естрадиол (на пример  $>900$  pg/ml или  $>3,300$  pmol/l во ановулација;  $>3,000$  pg/ml или  $>11,000$  pmol/l во ART) и голем број на оваријални фоликули во развој (на пример  $>3$  фоликули  $\geq 14$  mm во дијаметар за време на ановулација;  $\geq 20$  фоликули  $\geq 12$  mm во дијаметар за време на ART).

Придржување кон препорачаните дози на ГОНАЛ-ф и режимот на употреба може да го минимизира ризикот од појава на оваријална хиперстимулација (види во поглавје 4.2 и 4.8). Потребно е следење на циклусот на стимулации преку метода на ултразвук, како и мерења на нивото на естрадиол кои се препорачуваат за рано откривање на ризик факторите.

Постојат докази кои укажуваат дека ГОНАЛ-ф игра значајна улога во предизвикување на OHSS и дека синдромот може да биде потежок и



подолготраен доколку дојде до бременост. Затоа доколку се појават знаците за оваријална хиперстимулација, како што е појава на нивото на серумски естрадиол  $> 5,500 \text{ pg/ml}$  или  $> 20,200 \text{ pmol/ml}$  и/или  $\geq 40$  фоликули вкупно, препорачливо е да се одложи hCG и пациентот да се советува да се воздржи од сексуални односи или да користи заштитни контрацептивни методи најмалку 4 дена. OHSS може да напредува рапидно (во рок од 24 часа) или до неколку дена и да прерасне во сериозен медицински проблем. Најчесто се случува откако хормоналниот третман ќе биде дисконтинуиран и го достигнува својот максимум седум до десет дена по третманот. Поради тоа пациентите треба да се следат најмалку две недели после употребата на hCG.

Во ART, аспирањето на сите фоликули пред овулација може да ја редуцира појавата на хиперстимулација.

Умерен или среден степен на OHSS вообичаено се решава спонтано. При појава на тежок OHSS се препорачува третманот со гонадотропин да се прекине доколку сеуште трае, пациентката да се хоспитализира и да се започне со специфична терапија.

#### Мултипла бременост

Кај пациенти кои се на третман за индукција на овулација, инциденцата за мултипла бременост е зголемена, во споредба со природното зачнување. Поголемиот број мултипли бремености се близнаци. Мултиплата бременост, особено со повеќе ембриони, носи зголемен ризик во смисла на перинатални проблеми и проблеми кај мајката.

За да се минимизира ризикот од мултипла бременост, потребно е внимателно набљудување на реакцијата на овариумите.

Кај пациентки подложени на ART процедури ризикот од мултипла бременост е поврзан главно со бројот на префрлени ембриони, нивниот квалитет и возраста на пациентката.

Пред да се започне со третманот, пациентките треба да бидат информирани за можниот ризик од мултипла бременост.

#### Губење на бременоста

Бројот на изгубени бремености преку спонтано пометнување или абортус е повисок кај пациентки подложени на стимулиран фоликуларен раст за индукција на овулација или ART отколку кај нормалната популација.

#### Ектопична бременост

Жени со претходна историја на заболување на тубите се во ризичната група за ектопична бременост, било да е бременоста од природно зачнување или со третмани за фертилност. Преваленцата на ектопична бременост после ART, била поголема отколку кај пошироката популација.

#### Неоплазми во репродуктивниот систем

Пријавени се случаи на оваријални или други неоплазми во репродуктивниот систем, и бенигни и малигни, кај жени кои користат повеќе видови лекови за третман на неплодноста. Сеуште не е утврдено дали третманот со



гонадотропини во основа го зголемува ризикот од вакви тумори кај неплодни жени.

#### Конгенитални малформации

Преваленцата на конгенитални малформации после ART може да биде малку повисока отколку после природно зачнување. Се смета дека ова е заради различните родителски карактеристики (на пр.возраста на мајката, карактеристиките на спермата) и заради мултиплата бременост.

#### Тромбоемболиски проблеми

Кај жени со неодамнешни или присутно тромбоемболиско нарушување или кај жени со генерализирано признаени ризик-фактори за тромбо-емболиски проблеми, како од лична или фамилијарна природа, третманот со гонадотропини може понатаму да го зголеми ризикот или да доведе до влошување на состојбата. Кај овие жени, придобивката од администрирањето гонадотропини треба да се спореди со ризиците. Треба да се забележи дека и самата бременост, исто како и OHSS носи зголемен ризик од тромбо-емболиски проблеми.

#### Третман кај мажи

Покачените ендогени FSH нивоа се показател за примарно тестикуларно оштетување. Овие пациенти не реагираат на ГОНАЛ-ф/hCG терапија. ГОНАЛ-ф не треба да се користи кога не се очекува постигнување на ефикасен одговор.

Се препорачува да се изврши семенска анализа 4 до 6 месеци после започнувањето со третманот како дел од оценка на одговорот.

#### Содржина на натриум

ГОНАЛ-ф содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза, со други зборови есенцијално "не содржи натриум".

#### **4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција**

Истовремената употреба на ГОНАЛ-ф со други агенси – стимулатори на овулација (на пр. hCG, кломифен цитрат) може да ја потенцира реакцијата на фоликулите, додека истовремената употреба на GnRH агонист или антагонист кој се дава за десензитизација на хипофизата може да предизвика потреба од покачување на дозата на ГОНАЛ-ф, за да се добие адекватна реакција на овариумите. За време на терапијата со ГОНАЛ-ф не се пријавени други клинички значајни интеракции.

#### **4.6 Употреба за време на плодност, бременост и доење**

##### Бременост

Не постои индикација за употреба на ГОНАЛ-ф за време на бременост. Податоците од ограничен број на пациенти изложени за време на бременоста (помалку од 300 резултати за време на бременост) укажуваат на отсуство на малформативни или фето/ неонатална токсичност на фолитропин алфа.



Во студии изведувани со животни не е забележан никаков тератоген ефект (види во делот 5.3).

Не постојат клинички податоци кои би биле доволни да го исклучат тератогениот ефект на ГОНАЛ-ф во случај на експозиција за време на бременост.

#### Доење

ГОНАЛ-ф не е индициран за време на доење.

#### Плодност

ГОНАЛ-ф е индициран за употреба при неплодност (види во делот 4.1).

### **4.7 Влијание врз способноста за управување со возило и машина**

Се очекува дека ГОНАЛ-ф нема влијание или влијанието е занемарливо врз способноста за управување со возило или машини.

### **4.8 Несакани ефекти**

Најчести пријавени несакани реакции се главоболка, оваријални цисти, реакции на местото на ставената инјекција (на пример: болка, еритем, хематом, оток и/или иритација на местото на ставената инјекција).

Умерен или среден степен на оваријален хиперстимулирачки синдром ( OHSS) често се пријавува и треба да се земе во предвид како внатрешен ризик на процедурата за стимулација. Тежок облик на OHSS е невообичаен (види во поглавје 4.4).

Многу ретка е појавата на тромбоемболизам, а најчесто е поврзана со тешкиот облик на OHSS (види во поглавје 4.4).

Следниве дефиниции се применуваат за да се објасни фреквенцијата на терминологијата користена во понатамошниот текст:

Многу често ( $\geq 1/10$ )

Често ( $\geq 1/100$  до  $1/10$ )

Невообичаено ( $\geq 1/1,000$  до  $1/100$ )

Ретко ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ )

Многу ретко ( $< 1/10,000$ )

#### Третман кај жена

#### Нарушувања во имуниот систем

Многу ретки:                      Умерена до тешка хиперсензитивна реакција вклучително анафилактична реакција и шок.

#### Нарушувања во нервниот систем

Многу чести:                      Главоболка



### Васкуларни нарушувања

Многу ретки: Тромбоемболија, најчесто поврзана со тешкиот облик на ОНСС (види во делот 4.4)

### Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Многу ретки: Егзацербација или влошување на астма

### Гастроинтестинални нарушувања

Чести: Абдоминална болка, абдоминална дистензија, абдоминален дискомфорт, гадење, повраќање, пролив

### Репродуктивен систем и нарушувања на градите

Многу често: Оваријални цисти  
Често: Умерен или среден степен на ОНСС (вклучувајќи ја и поврзаната симптоматологија)  
Невообичаено: Тежок степен на ОНСС (вклучувајќи ја и поврзаната симптоматологија) (види во делот 4.4)  
Ретко: Компликации од тежок степен на ОНСС

### Општи нарушувања и реакции на местото на администраирање

Многу често: Реакции на местото на инјекцијата (на пример: болка, еритем, хематом, оток и/или иритација на местото на администрација на инјекцијата)

### Третман кај мажи

### Нарушувања во имуниот систем

Многу ретко: Умерена до тешка хиперсензитивна реакција, вклучително и анафилактична реакција и шок

### Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Многу ретки: Егзацербација или влошување на астма

### Кожа и нарушувања во поткожното ткиво

Често: Акни

### Репродуктивен систем и нарушувања на градите

Често: Гинекомастија, Варикоцела

### Општи нарушувања и реакции на местото на администраирање

Многу често: Реакции на местото на инјекцијата (на пример: болка, еритем, хематом, оток и/или иритација на местото на администрација на инјекцијата)



## Истражувања

Често: Зголемување на тежината

### 4.9 Предозирање

Не се познати ефекти од предозирање со ГОНАЛ-ф, иако постои можност за појава на синдром на оваријална хиперстимулација (види во поглавје 4.4).

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Полови хормони и модулатори на гениталниот систем, гонадотропини. АТС код: G03GA05.

Кај жени, најважниот ефект кој е резултат на парентералната администрација на FSH е развојот на зрели Графови фоликули. Кај жени со ановулација, целта на терапијата со ГОНАЛ-ф е да се развие еден зрел Графов фоликул, од каде што со употреба на hCG ќе биде ослободена јајце клетка.

#### Клиничка ефикасност и безбедност кај жени

Во клиничките испитувања, пациентите со силна дефициенција на FSH и LH биле дефинирани преку ендогеното ниво на LH во серум  $<1.2$  IU/l мерено во централна лабораторија. Сепак треба да се земат во предвид дека постојат разлики во LH мерењата правени во различни лаборатории.

Во клиничките испитувања на споредба на r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарен FSH во асистирани репродуктивни технологии (види во табелата подолу) и при индукција на овулација, ГОНАЛ-ф е поефикасен отколку уринарниот FSH при пониска вкупна доза и пократок период на траење на третманот потребен за постигнување фоликуларна матурација.

Во асистираниите репродуктивни технологии, ГОНАЛ-ф при пониска вкупна доза и пократок период на траење на третманот отколку со уринарен FSH, резултира со поголем број на ооцити споредено со уринарен FSH.

Табела: Резултати од испитување GF 8407 (рандомизирано паралелно групно испитување за споредба на ефикасноста и безбедноста на ГОНАЛ-ф со уринарен FSH во асистирани репродуктивни технологии)

|                                                             | ГОНАЛ-ф<br>(n=130) | Уринарен FSH<br>(n=116) |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Бр. на ооцити                                               | 11.0+/-5.9         | 8.8+/-4.8               |
| Потребни денови на FSH<br>стимулација                       | 11.7+/-1.9         | 14.5+/-3.3              |
| Потребна вкупна доза на<br>FSH (Бр. на FSH 75 IU<br>ампули) | 27.6+/-10.2        | 40.7+/-13.6             |
| Потреба од зголемување<br>на дозата (%)                     | 56.2               | 85.3                    |

Разликата меѓу двете групи статистички е значајна ( $p < 0.05$ ) за сите наведени критериуми.



## Клиничка ефикасност и безбедност кај мажи

Кај мажи со дефицит на FSH, ГОНАЛ-ф администриран истовремено со hCG најмалку 4 месеци индуцира сперматогенеза.

### **5.2 Фармакокинетски својства**

После интравенското давање, фолитропин алфа се дистрибуира во просторот на екстрацелуларната течност со почетен полу-живот од приближно 2 часа и се елиминира од организмот со краен полу-живот за 1 ден. Стабилниот волумен на дистрибуција и тоталниот клиренс е околу 10 l и 0.6 l/час соодветно. Една осмина од дозата на фолитропин алфа се екскретира во урината.

После поткожното давање, апсолутната биорасположивост е приближно 70%. По повеќекратното администрирање, фолитропин алфа се акумулира трократно достигнувајќи динамичка рамнотежа во рок од 3-4 дена. Кај жени, кои имаат супресирана ендогена секреција на гонадотропин, фолитропин алфа докажано го стимулира фоликуларниот развој и стероидогенеза, и покрај неможноста да се измери нивото на LH.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Не-клиничките податоци покажуваат дека не постои посебен штетен ефект по луѓето базирано на конвенционалните испитувања на единечна и повторена доза на токсичност и генотоксичност, дополнително од тоа што е веќе наведено во други делови на овој збирен извештај.

Намалена плодност е забележана кај глувци изложени на фармаколошки дози на фолитропин алфа ( $\geq 40$  IU/kg/ден) при продолжен период, преку намалена родилност.

Даден во висока доза ( $\geq 5$  IU/kg/ден) фолитропин алфа предизвикува намалување во бројот на распложиви фетуси без да биде тератоген, и тешкотии при породувањето слични со тие забележни кај уринарниот менопаузален гонадотропин (hMG). Бидејќи ГОНАЛ-ф не е индициран во бременоста, овие податоци се со ограничена клиничка релевантност.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листа на ексципиенти**

Полоксамер 188  
Сахароза  
Метионин  
Натриум дихидроген фосфат монохидрат  
Динатриум фосфат дихидрат  
м-кресол  
Концетрирана фосфорна киселина  
Натриум хидроксид  
Вода за инјекции

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применлива.



### 6.3 Рок на траење

2 години.

Откако ќе се отвори, производот може да се чува најмногу 28 дена на или под 25° C. Пациентот треба да го напише на наполнетото пенкало ГОНАЛ-ф првиот ден на неговата употреба.

### 6.4 Посебни мерки за чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се смрзнува.

Пред отворање и за време на рокот на употреба, производот може да се чува на или под 25° C до три месеци, без да се чува повторно во фрижидер. Продуктот треба да се фрли доколку не се употреби после 3 месеци.

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

За условите на чување за време на употребата види во поглавје 6.3.

### 6.5 Вид и содржина на пакување

**ГОНАЛ-ф 300 IU/0.5 ml (22mcg/0.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

0,5 ml раствор за инјектирање во 3 ml патрон (тип 1 стакло), со клип затворац (халобутилна гума) и капаче со алуминиумски навој обложено со црна гума.

Пакување: 1 наполнето пенкало и 8 игли кои треба да се употребат со пенкалото при апликација.

**ГОНАЛ-ф 450 IU/0.75 ml (33mcg/0.75ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

0,75 ml раствор за инјектирање во 3 ml патрон (тип 1 стакло), со клип затворац (халобутилна гума) и капаче со алуминиумски навој обложено со црна гума.

Пакување: 1 наполнето пенкало и 12 игли кои треба да се употребат со пенкалото при апликација.

**ГОНАЛ-ф 900 IU/1.5 ml (66mcg/1.5ml), раствор за инјектирање во наполнето пенкало.**

1,5 ml раствор за инјектирање во 3 ml патрон (тип 1 стакло), со клип затворац (халобутилна гума) и капаче со алуминиумски навој обложено со црна гума.

Пакување: 1 наполнето пенкало и 20 игли кои треба да се употребат со пенкалото при апликација.

### 6.6 Посебна претпазливост при ракување и отстранување

Види во "Инструкции за употреба".

Растворот за инјектирање не смее да се користи ако содржи честички или не е бистар. Неупотребениот раствор треба да се фрли не подоцна од 28 дена од првото отворање.

ГОНАЛ-ф 300 IU/0.5 ml (22 mcg/0.5 ml)/ ГОНАЛ-ф 450 IU/0.75 ml (33mcg/0.75ml)/ ГОНАЛ-ф 900 IU/1.5 ml (66mcg/1.5ml) не е дизајниран со можност за отстранување на патронот. Фрлете ги употребените игли веднаш после инјектирањето.

Секој неискористен препарат или отпаден материјал треба да се третира во согласност со локалните регулативи.



**7. Носител на маркетинг авторизација**

ВАРУС  
Ул., Скупи бр.15  
1000 Скопје, Македонија  
Тел 02 3115 122  
Факс 02 3137 013

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јули 2014



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ  
Гонал-ф, 300 IU/0.5 ml (22 mcg/0.5 ml)  
Гонал-ф, 450 IU/0.75 ml (33 mcg/0.75 ml)  
Гонал-ф, 900 IU/1.5 ml (66 mcg/1.5 ml)

раствор за инјектирање во наполнето пенкало

Follitropin alfa