

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ГОНАЛ-ф 75 ИЕ (5,5 микрограми) прашок и вехикулум за растор за инјектирање

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една мултидозна вијала содржи 5,5 микрограми фолитропин алфа\* (еквивалентно на 75 ИЕ). Реконституираниот раствор во еден ml содржи 75 ИЕ.

\*рекомбинантен хуман фоликулостимулирачки хормон (r-FSH) произведен во оваријални клетки на кинески хрчак (CHO) по пат на рекомбинантна ДНК технологија.

За целосна листа на ексципиенси видете дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.

Изглед на прашокот: бела лиофилизирана пелета

Изглед на вехикулумот: бистар безбоен раствор

pH на реконституираниот раствор е 6.5 – 7.5.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

##### Кај возрасни жени

- Ановулација (како и полицистично оваријално заболување) кај жени кои не реагираат на терапија со кломифен цитрат.
- Стимулација на мултифоликуларен развој кај пациентки подвргнати 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 тежок LH и FSH дефицит. 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 употреба

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



## 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 администрација, 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 на препорачаното почетно дозирање дадено подолу.

Споредбени клинички студии покажуваат дека во просек на пациентите им е доволна помала збирна доза и пократко траење на третманот со ГОНАЛ-ф споредбено со уринарен FSH. Затоа, се препорачува давање на помала вкупна доза на ГОНАЛ-ф во споредба со уринарен FSH, и тоа не само за оптимален фоликуларен развој, туку и да се намали ризикот од несакана оваријална хиперстимулација. Видете дел 5.1.

### Жени со ановулација (вклучително и полицистично оваријално заболување)

ГОНАЛ-ф може да се дава како дневни инјекции. Кај пациентки со менструални циклуси третманот треба да започне во првите 7 дена од менструалниот циклус.

Препорачливо е да се започне со 75-150 ИЕ FSH на ден и се зголемува за 37.5 или 75 ИЕ во интервали од 7-14 дена ако е потребно, а 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 нивото на естроген. Максималната дневна доза вообичаено не е повисока од 225 ИЕ FSH. Ако кај пациентот не може да се добие 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 се отпочне следниот терапевтски циклус со повисока почетна доза од претходниот пат.

По добивањето на оптимален резултат, во рок од 24-48 часа по последната инјекција ГОНАЛ-ф се дава една инјекција од 250 микрограми рекомбинантен хуман хориогонадотропин алфа (r-hCG) или 5.000 до 10.000 ИЕ 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 (видете дел 4.4). Третманот треба да продолжи во следниот циклус и тоа со дози пониски од тие во претходниот циклус.

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

Вообичаена доза за суперовулација е 150-225 ИЕ ГОНАЛ-ф секој ден, почнувајќи на 2от или 3от ден од циклусот. Третманот продолжува се до адекватен фоликуларен развој (контролирано преку следење на концентрација на серумски естроген и/или ултразвучно испитување), со прилагодување на дозата во зависност од реакцијата на пациентката, но не повисока од 450 ИЕ дневно. Во просек адекватен фоликуларен развој вообичаено се постигнува до 10иот ден од третманот (кој трае од 5 до 20 дена).



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

Често се применува даун-регулација со гонадотропин-ослободувачки хормон (GnRH) агонист или антагонист за супресија на зголемувањето на ендогениот LH и контрола на тоничните нивоа на LH. Во често користениот протокол со ГОНАЛ-ф се започнува приближно 2 седмици по отпочнувањето на третманот со агонист, се продолжува со давање на двата препарати се додека не се постигне адекватен фоликуларен развој. На пр. после 2 недели терапија со агонист, се започнува со 150-225 ИЕ ГОНАЛ-ф првите 7 дена. После тоа дозата се прилагодува во зависност од реакцијата на овариумите.

Вкупните искуства со ГОНАЛ-ф покажуваат дека степенот на успешноста на третманот е стабилен 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 кој по давање на хуман хоригонадотропен хормон (hCG) ќе се ослободи ооцитот. ГОНАЛ-ф треба да се дава истовремено секој ден со лутропин алфа. Бидејќи овие пациентки се со аменореа и имаат ниска ендогена естрогенска секреција, третманот може да започне во било кое време.

Препорачливо е да се започне со 75 ИЕ лутропин алфа на ден и 75-150 ИЕ FSH.

Третманот треба да биде прилагоден според индивидуалните резултати на пациентката кои се добиваат преку мерење на големината на фоликулот со метода на ултразвук и преку нивото на естроген.

Во случај на потреба од покачување на FSH дозата, адаптирањето на истата се препорачува во интервали од 7-14 дена и тоа со зголемување за 37.5-75 ИЕ. 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 до 10.000 ИЕ hCG. Се препорачува пациентката да има сексуален однос на денот на примање на hCG инјекцијата и ден потоа. Како алтернатива, може да се изведе IUI.

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

Во случај на прекумерен резултат, третманот треба да се прекине и да не се дава hCG инјекција. Третманот може да продолжи во следниот циклус и тоа со дози на FSH пониски од тие во претходниот циклус.

Мажи со хипогонадотропен хипогонадизам.

ГОНАЛ-ф треба да се дава во доза од 150 ИЕ три пати неделно во комбинација со hCG, во период од најмалку 4 месеци. Ако после овој период нема реакција, комбинираниот третманот може да продолжи; моменталните клинички



испитувања покажуваат дека третманот може да се продолжи минимум до 18 месеци, а со цел да се постигне сперматогенеза.

#### Специјални популации

##### Постари луѓе

Нема релевантна употреба на ГОНАЛ-ф кај постара популација. Безбедноста и ефикасноста на ГОНАЛ-ф кај постарата популација не се етаблирани.

##### Ренални или хепатални нарушувања

Безбедноста, ефикасноста и фармакокинетиката на ГОНАЛ-ф кај пациенти со ренални или хепатални нарушувања не се етаблирани.

##### Педијатриска популација

Нема релевантна употреба на ГОНАЛ-ф кај педијатриска популација

##### Начин на употреба

ГОНАЛ-ф е наменет за субкутана администрација. Првата инјекција со ГОНАЛ-ф треба да биде администрирана под директна медицинска контрола. Самоинјектирање на ГОНАЛ-ф треба да изведуваат пациенти кои се добро мотивирани, адекватно обучени и со можност да бидат секогаш советувани од експерти.

Бидејќи ГОНАЛ-ф 450 е мултидозен и е наменет за повеќе инјектирања, треба да се дадат јасни инструкции на пациентите за да се одбегне погрешна употреба кај мултидозните пакувања.

Поради локална реактивност на бензил алкохол, не треба да се користи исто место на инјектирање неколку дена последователно.

Индивидуално реконституираните вијали треба да се користат само за еден пациент.

За инструкции за реконституирање и употреба на ГОНАЛ-ф прашок и вехикулум за растор за инјектирање видете дел 6.6 и упатството за пациент.

#### **4.3 Контраиндикации**

- хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите
- тумори на хипоталамус или хипофиза
- зголемени јајници или цисти кои не се резултат на полицистично оваријално заболување
- гинеколошки крварења со непознато потекло
- карцином на јајници, матка или гради

ГОНАЛ-ф не треба да се користи 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 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

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

Терапијата со гонадотропини бара временски ангажман од страна на лекарот и на здравствените професионалци, како и од расположивите лаборатории за мониторинг. Кај жени, безбедната и ефективна употреба на ГОНАЛ-ф бара следење на реакцијата на овариумите со ултразвук, поединечно или пожелно во комбинација со мерење на нивоата на естрадиол во серумот, со редовни контроли. Можна е различна реакција на пациентите при администрирање на FSH, некои пациенти може да покажат минимална реакција на FSH и претерана реакција кај други. И кај мажите и кај жените треба да се дава најмалата ефикасна доза.

##### Порфирија

Пациенти со порфирија или фамилијарна историја на порфирија треба внимателно да бидат следени за време на третманот со ГОНАЛ-ф. Влошување или прва појава на состојбата може да бара прекин на третманот.

##### 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 евалуираат за постоење на хипотироидизам, адренкортикален дефицит, хиперпролактинемија и треба да се даде соодветниот 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 ГОНАЛ-ф и режим на администрирање, и внимателно следење на терапијата ја минимизира појавата на вакви настани. За прецизна интерпретација на индексите на фоликуларен развој и матурација, лекарот треба да биде искусен во интерпретацијата на релевантните тестови.

Од клиничките испитувања се гледа дека при администрирање на ГОНАЛ-ф со лутропин алфа се зголемува оваријалната сензитивност. Ако треба да се зголеми дозата на FSH, прилагодувањето на дозата треба да изведува во интервали од 7-14 дена и пожелно со зголемување од 37.5-75 IE.

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 се очекува кај контролирана оваријална стимулација. Овој синдром кај пациентки со полицистично оваријално заболување се јавува со повисока инциденца и обично се повлекува без третман.



За разлика од оваријално зголемување без компликации, OHSS е синдром кој може да се манифестира со неколку степени на тежина. Се состои од забележително оваријално зголемување, високо ниво на полови 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, тешките форми на OHSS може да се искомплицираат од оваријалната торзија или тромбоемболични појави како пулмонарна емболија, исхемичен удар или миокардијален инфаркт.

Независни ризик фактори за развивање OHSS вклучуваат полицистичен оваријален синдром со високи апсолутни или брзо зголемувачки серумски нивоа на естрадиол (на пр.  $> 900 \text{ pg/ml}$  или  $> 3.300 \text{ pmol/l}$  при ановулација;  $> 3.000 \text{ pg/ml}$  или  $> 11.000 \text{ pmol/l}$  при ART) и голем број на оваријални фоликули во развој (на пр.  $> 3$  фоликули со  $\geq 14 \text{ mm}$  дијаметар при ановулација;  $\geq 20$  фоликули со  $\geq 12 \text{ mm}$  дијаметар при ART).

Придржувањето кон препорачаните дози на ГОНАЛ-ф како и режимот на давање може да ја намали појавата на оваријална хиперстимулација (видете дел 4.2 и 4.8). Се препорачува следење на стимулациските циклуси со метода на ултразвук како и мерење на нивото на естрадиол за рана идентификација на ризик факторите.

Постојат докази кои сугерираат дека hCG има клучна улога за активирање на OHSS и дека синдромот може да биде потежок и продолжен во случај на бременост. Затоа, при знаци на оваријална хиперстимулација како ниво на серумски естрадиол  $> 5.500 \text{ pg/ml}$  или  $> 20.200 \text{ pmol/l}$  и/или  $\geq 40$  фоликули вкупно, се препорачува одложување на hCG инјекцијата и се советува пациентката да се воздржи од коитус или да користи бариерни средства за контрацепција најмалку 4 дена. OHSS може да напредува рапидно (за 24 часа) или до неколку дена и да прерасне во сериозен медицински проблем. Најчесто се јавува по прекинување на хормоналниот третман и го достигнува максимумот околу 7 - 10 дена од започнување на третманот. Заради тоа пациентките треба да бидат под медицински надзор најмалку 2 недели после hCG администрација.

Во ART, аспирирањето на сите фоликули пред овулација може да ја редуцира појавата на хиперстимулација. Вообичаено благ или среден степен OHSS се повлекува спонтано. При појава на тежок OHSS, се препорачува третманот со гонадотропин да се прекине доколку сеуште се дава, пациентката да се хоспитализира и да се започне со соодветна терапија.

#### Мултипла бременост

Кај пациентки кај кои се врши индукција на овулација, појавата на мултипла бременост е поголема 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 подвргнати 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 нормалното зачнување.

#### 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 од третман за фертилитет. Преваленцата на ектопична бременост после ART е пријавено дека е повисока во споредба со другата популација.

#### Неоплазми во репродуктивниот систем

Пријавени се случаи на оваријални или други неоплазми во репродуктивниот систем, и бенигни и малигни, кај жени кои примале 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

Преваленцијата 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 мултиплата бременост.

#### Тромбоемболиски проблеми

Кај жени со неодамнешно или постоечко тромбоемболиско заболување или жени со генерализирани ризик-фактори за тромбоемболични проблеми, како од лична или фамилијарна природа, третманот со гонадотропини може понатаму да го зголеми ризикот за влошување или појава на таквите проблеми. Кај овие жени, користа од администрирањето гонадотропини треба да се одмери наспроти ризиците. Треба да се забележи дека и самата бременост, како и OHSS исто така носи ризик од тромбоемболиски проблеми.

#### Третман кај мажи

Зголемените ендогени FSH нивоа се показател за примарно тестикуларно оштетување. Овие пациенти не реагираат на FSH/hCG терапија. ГОНАЛ-ф не треба да се користи кога не може да се постигне ефективен одговор.

Како дел од проценката за одговор се препорачува 4 до 6 месеци после започнувањето со третманот да се изврши семенска анализа.



#### Содржина на натриум

Гонал-ф содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, т.е. е “без натриум”.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Истовремената употреба на ГОНАЛ-ф со други лекови 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 зголемување на дозата на ГОНАЛ-ф, а со цел да се добие адекватна реакција на овариумите. За време на терапијата со ГОНАЛ-ф не се пријавени други позначајни клинички интеракции.

#### **4.6 Употреба за време на бременост и лактација**

##### Бременост

Не постои индикација за употреба на ГОНАЛ-ф за време на бременост. Податоците од лимитираниот број изложувања за време на бременост (резултати од помалку од 300 бремености) не индицираат малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Во студии изведувани со животни не е забележан тератоген ефект (видете дел 5.3).

Во случај на изложеност за време на бременост, клиничките податоци не се доволни за да се исклучи тератогениот ефект на ГОНАЛ-ф.

##### Доење

ГОНАЛ-ф не е индициран за време на доење.

##### Плодност

ГОНАЛ-ф е индициран за употреба при стерилитет (видете дел 4.1)

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

На се очекува ГОНАЛ-ф да има било какво или незначително влијание врз способноста за управување со возила или машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Резиме на безбедносен профил

Најчесто пријавувани несакани дејства се главоболка, оваријални цисти и локални реакции на местото на инјектирање (на пр. болка, црвенило, хематом, отекување и/или воспаление на местото на инјектирање).

Често пријавувани се среден до умерен синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS) и треба да се смета како интринзичен фактор на процедурата за стимулација. Тежок OHSS е помалку често дејство (видете дел 4.4).



Тромбоемболизам може да се појави многу ретко (види во поглавје 4.4).

#### Листа на несакани дејства

Следните дефиниции се однесуваат на терминологијата за фреквенција која е употребена: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ), многу ретки ( $< 1/10.000$ ).

#### Третман кај жени

##### Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: Умерени до тешки хиперсензитивни реакции вклучувајќи анафилактички реакции.

##### Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: Главоболка

##### Васкуларни нарушувања

Многу ретки: Троомбоемболизам (поврзано или одделно од појава на OHSS)

##### Нарушувања на респираторниот систем, тораксот и медиастинални нарушувања

Многу ретки: Егзацербација или влошување на астма

##### Гастроинтестинални нарушувања

Чести: Болки во абдоменот, абдоминална дистензија, абдоминален дискомфорт, гадење, повраќање, дијареа

##### Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Многу чести: Оваријални цисти

Чести: Среден до умерен OHSS (вклучувајќи придружна симптоматологија)

Многу ретки: Тежок OHSS (вклучувајќи придружна симптоматологија) (види дел 4.4)

Ретки: Компликација од тежок OHSS

##### Општи нарушувања и реакција на местото на инјектирање

Многу чести: Реакции на местото на инјектирање (на пр. болка, црвенило, хематом, оток и/или иритација на местото на инјектирање)

#### Третман кај мажи

##### Нарушувања на имунолошкиот систем

Многу ретки: Умерени до тешки хиперсензитивни реакции вклучувајќи анафилактички реакции

##### Нарушувања на респираторниот систем, тораксот и медиастинални нарушувања

Многу ретки: Егзацербација или влошување на астма

##### Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Чести: Акни



### Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Чести: Гинекомастија, варикочела

### Општи нарушувања и реакција на местото на инјектирање

Многу чести: Реакции на местото на инјектирање ( на пр. болка, црвенило, хематом, оток и/или иритација на местото на инјектирање

### Други испитувања

Чести: Добивање во тежина

### Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по ставање на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот. Здравствените професионалци се молат да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства до Националниот центар за фармаковигиланца. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 Предозирање**

Не се познати ефекти од предозирање со ГОНАЛ-ф, иако постои можност за појава на OHSS (видете дел 4.4).

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА**

### **5.1 Фармакодинамија**

Фармакотерапевтска група: сексуални хормони и модулатори на гениталните системи, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Кај жени, најважниот ефект кој е резултат на парентералната администрација на FSH е развојот на зрели Граафови фоликули. Кај жени со ановулација, цел на ГОНАЛ-ф терапијата е развој на еден зрел Граафов фоликул од кој ќе биде ослободен овумот по администрирање на hCG.

### Клиничка ефикасност и безбедност кај жени

Во клиничките испитувања, пациентките со ниски концентрации на FSH и LH биле дефинирани преку ендогеното ниво на LH во серум  $<1.2$  МЕД мерено во централна лабораторија. Сепак треба да се земат во предвид разликите во LH мерењата направени во различни лаборатории.

Во клинички студии споредувајќи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарен FSH при ART (види табела подолу) и при индукција на овулација ГОНАЛ-ф покажува поголема моќност во услови на пониска вкупна доза и пократок период на третман за постигнување фоликуларна матурација.

При ART, ГОНАЛ-ф при пониска вкупна доза и пократок период за третман во споредба со уринарен FSH, дава поголем број ооцити компарирано со уринарен FSH.

Табела: Резултати од студија ГФ 8407 (рандомизирана паралелна групна студија за споредување на ефикасноста и безбедноста на ГОНАЛ-ф со уринарен FSH при асистиран репродуктивни технологии)

|                                                     | ГОНАЛ-ф<br>(n=130) | уринарен FSH<br>(n=116) |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Број на добиени ооцити                              | 11.0 ± 5.9         | 8.8 ± 4.8               |
| Денови на потребна FSH стимулација                  | 11.7 ± 1.9         | 14.5 ± 3.3              |
| Вкупно потребна доза FSH (број на FSH 75 ИЕ ампули) | 27.6 ± 10.2        | 40.7 ± 13.6             |
| Потреба од зголемување на дозата (%)                | 56.2               | 85.3                    |

Разликите помеѓу двете групи биле статистички значителни ( $p < 0.05$ ) за сите прикажани 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 Фармакокинетика**

Поради интравенското давање, фолитропин алфа се дистрибуира до екстрацелуларниот простор со течност со почетен полуживот од приближно 2 часа и се елиминира од

организмот со терминален полуживот за околу 1 ден. Стабилниот волумен на дистрибуција и тоталниот клиренс се околу 10 l и 0.6 l/час, соодветно. Една осмина од дозата на фолитропин алфа се екскретира во урината.

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

#### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

Неклиничките податоци од конвенционални студии правени за единечна и повторена доза на токсичност и генотоксичност не покажуваат посебна опасност за луѓето дополнително од она што е веќе кажано во другите делови од овој збирен извештај.

Кај зајаци формулацијата растворена со 0,9% бензил алкохол и само 0,9% бензил алкохол, и двата довеле до блага хеморагија и субакутна инфламација после единечно субкутано инјектирање или блага инфламација и дегенеративни промени после единечно интрамускулно инјектирање.



Пријавено е нарушување на плодноста кај стаорци кои биле изложени на фармаколошки дози на фолитропин алфа ( $\geq 40$  ИЕ /kg/ден) во продолжени периоди.

Даван во високи дози ( $\geq 5$  ИЕ/kg/ден) фолитропин алфа предизвикал намалување на бројот на живи фетуси без да биде тератоген, и дистоција слична на таа забележана при употреба на уринарен менопаузен гонадотропин (hMG). Сепак, бидејќи ГОНАЛ-ф не е индициран во бременост, овие податоци имаат ограничена клиничка важност.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

#### Прашок:

Сахароза  
Натриум дихидроген фосфат монохидрат  
Динатриум фосфат дихидрат  
Метионин  
Полисорбат 20  
Фосфорна киселина, концентрирана  
Натриум хидроксид

#### Вехикулум:

Вода за инјекции

### **6.2 Инкомпатибилност**

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен оние наведени во делот 6.6.

### **6.3 Рок на употреба**

3 години.

За еднократна употреба. Да се употреби веднаш по прво отварање и реконституција.

### **6.4 Специјални услови на чување**

Да не се чува над  $25^{\circ}\text{C}$ .

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

### **6.5. Природа и содржина на пакување**

ГОНАЛ-ф содржи прашок и вехикулум за раствор за инјектирање. Прашокот е спакуван во 3 ml вијали (тип 1 стакло) со гумен затворац (бромобутил гума) и алуминиумско капаче. Вехикулумот за растворување е спакуван во 1 ml наполнет шприц (тип 1 стакло) со гумен затворац.

#### **Пакување**

1 вијала со прашок и 1 наполнет инјекциски шприц со вехикулум .



## **6.6 Специјални препораки за отстранување и употреба**

За еднократна употреба.

ГОНАЛ-ф мора да биде растворен со приложениот вехикулум пред употреба. (види дел НАЧИН НА ПОДГОТВУВАЊЕ И УПОТРЕБА НА ГОНАЛ-ф ПРАШОК И ВЕХИКУЛУМ во упатството за пациент).

ГОНАЛ-ф може да се реконституира заедно со Лутропин алфа и да се администрира заедно како една инјекција. Во тој случај лутропин алфа треба да се реконституира прв и потоа растворот да се искористи за да се реконституира ГОНАЛ-ф прашокот. Студиите покажуваат дека ко-администрацијата со лутропин алфа не влијае значително на активната, стабилноста, фармакокинетиката и фармакодинамиката на активните супстанции.

Реконституираниот раствор не смее да се употребува ако содржи нерастворени честици или не е бистар.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните регулативи.

## **7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

ВАРУС дооел  
Ул., Скупи бр.15  
1000 Скопје  
Македонија

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

11-2539/5 од 17.03.2016

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

29/11/2000

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

01/2019

