

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. folitropiny alfa* (co odpowiada 44 mikrogramom).

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) w 0,5 ml.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7-7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojazdowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojazdowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwanego z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w cyklu codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub najlepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w poprzednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2. lub 3. dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenie dotyczące IVF wskazuje, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. lub 75 j.m. najlepiej co 7 lub co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej.
- Powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników.
- Krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie.
- Rak jajników, macicy lub piersi.

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników,
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży,
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży,
- pierwotna niewydolność jąder.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w leczeniu niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu GONAL-f wymagane jest regularne monitorowanie reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności pary i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o najlepiej 37,5 j.m. do 75 j.m. najlepiej co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Występuje ono częściej u kobiet z zespołem policystycznych jajników, zwykle bez konieczności zastosowania leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg ciężkiego OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, duże bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub > 3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; > 3 000 pg/ml lub > 11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy \geq 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; \geq 20 pęcherzyków o średnicy \geq 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeżenie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\ 500$ pg/ml lub $> 20\ 200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się gwałtownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków są to ciąża bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogiej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Obserwowano większą częstość występowania ciąży pozamacicznej po ART w porównaniu z populacją ogólną.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w przypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami osobniczymi rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet z niedawno przebytą lub obecnie występującą chorobą zakrzepowo-zatorową lub u kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu osobistego i rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f/hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany do stosowania podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: powikłania zakrzepowo-zatorowe (zarówno w powiązaniu z OHSS, jak i nie związane z OHSS)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: torbiele jajników

Często: łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znany wpływ przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi < 1,2 j.m./l (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej

skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH uzyskiwanego z moczu w technikach wspomaganego rozrodu)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampułek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie znamienne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu z moczem.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymanywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze do 25°C. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki, bez konieczności ponownego umieszczania w lodówce, przez okres do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C. Produkt musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I), z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z gumową częścią czarnego koloru.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 8 igieł do użycia ze wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia pierwszego otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml) jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/033

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.