

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GONAL-f 450 IU/0.75 ml (33 mikrogram/0.75 ml) enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 multidoz flakon, etkin madde olarak 450 IU'ya eşdeğer 33 mikrogram verebilmek için 44 mikrogram follitropin alfa*, rekombinant insan folikül stimulan hormon (FSH) içerir. 1 kullanıma hazır şırınga 1 ml enjeksiyonluk su, % 0.9 benzil alkol içerir.

Yardımcı maddeler: 30 mg sakaroz, 1.11 mg disodyum fosfat dihidrat, 0.45 mg monosodyum fosfat monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster yumurtalık* hücrelerinde üretilmiştir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Tozun görünümü: beyaz liyofilize pellet
Çözücünün görünümü: berrak renksiz çözelti

Sulandırılmış çözeltinin pH'sı 6.5-7.5'dur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Klomifen sitrat'la tedaviye cevap vermemiş kadınlarda anovulasyon durumunda (polikistik yumurtalık hastalığı dahil)
- *İn vitro* fertilizasyon (IVF), gamet intra fallopian transfer (GİFT) ve zigot intra fallopian transfer (ZİFT) gibi yardımla üreme teknolojileri (ART) için süperovulasyon yapılan hastalarda multifoliküler gelişmenin uyarılmasında,
- GONAL-f luteinizan hormon (LH) preparatı ile birlikte ciddi LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda foliküler gelişmenin uyarılması için önerilir. Klinik çalışmalarda, bu hastalar endojen serum LH düzeyi <1.2 IU/L olarak tanımlanmıştır.
- GONAL-f, doğuştan veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm gösteren erkeklerde, spermatogenezin stimülasyonu için, insan koryonik gonadotropini (hCG) tedavisiyle birlikte endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

GONAL-f ile tedavi, fertilité problemlerinin tedavisinde uzman bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

GONAL-f için verilen dozaj önerileri, üriner FSH ile aynıdır. GONAL-f'in klinik değerlendirmesi, günlük dozlarının, verilme şekillerinin ve tedavi izleme işlemlerinin, üriner FSH içeren preparatlar için halen kullanılanlardan farklı olmaması gerektiğini göstermektedir.

Aşağıda belirtilen tavsiye edilmiş başlama dozlarına uyulması önerilir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalar, üriner FSH ile karşılaştırıldığında hastaların GONAL-f ile daha düşük kümülatif dozlara ve daha kısa tedavi sürelerine ihtiyaç duyduklarını göstermiştir. Bu nedenle, sadece foliküler gelişimin optimize edilmesi için değil aynı zamanda istenmeyen ovaryen hiperstimülasyon riskini minimuma indirmek için de, üriner FSH için kullanılan dozlara göre, genel olarak GONAL-f ile toplamda daha düşük dozun verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Bakınız bölüm 5.1.

GONAL-f'in monodoz preparatları ve multidoz preparatlarının eşdeğer dozlarının bioeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Anovulatuvar kadınlarda (PKOS dahil)

GONAL-f tedavisinin amacı, hCG uygulandıktan sonra yumurtlamanın gerçekleşeceği tek bir olgun Graff folikülü geliştirmektir.

GONAL-f günlük enjeksiyonlar halinde verilebilir. Adet gören hastalarda, tedaviye menstrüasyon devresinin ilk 7 günü içerisinde başlanmalıdır.

Tedavi, ultrason ile folikül boyutunun ve/veya östrojen salgılamasının ölçümü ile değerlendirilerek, hastanın tedaviye bireysel olarak verdiği cevaba göre uyarlanmalıdır. Genel olarak günlük 75-150 IU FSH ile başlanır ve yeterli, ancak aşırı olmayan bir cevap almak için, gerektiğinde 7 veya tercihen 14 günlük aralıklar ile tercihen 37.5 veya 75 IU oranında artırılır. Günlük maksimum doz genellikle 225 IU FSH'dan daha yüksek değildir. Eğer hasta 4 haftalık tedaviden sonra yeterli cevabı veremezse, o siklus bırakılmalı ve hastaya bıraktığı sıklustakinden daha yüksek bir başlama dozuyla tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Optimal cevap alındığında, son GONAL-f enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 5 000 IU ila 10 000 IU'ye kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel birleşmede bulunması tavsiye edilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir.

Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. (bkz. kısım 4.4). Tedaviye, bir sonraki siklusda, bir önceki siklusun dozajından daha düşük bir dozajla tekrar başlanmalıdır.

İn vitro fertilizasyon ve diğer yardımla üreme teknolojileri öncesi çoğul foliküler gelişme için over stimülasyonu yapılan kadınlarda:

Süperovulasyon için genelde kullanılan yöntem, siklusun 2. veya 3. gününde başlanan günlük 150-225 IU GONAL-f uygulamasını kapsamaktadır. Yeterli folikül gelişimi elde edilene kadar (serum östrojen konsantrasyonunun takibi ve/veya ultrason incelemeleri ile değerlendirilerek), genellikle günlük 450 IU'nin üzerine çıkmayacak şekilde, hastanın

tedaviye verdiği cevaba göre ayarlanan dozaj ile tedaviye devam edilir. Genelde tedavinin ortalama olarak 10. gününde (5-20 günde) yeterli folikül gelişimine ulaşılır.

Kesin foliküler olgunlaşmayı başlatmak için, son GONAL-f enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 10 000 IU ye kadar hCG tek bir enjeksiyonda yapılır.

Endojen LH pikini baskılamak ve tonik LH seviyelerini kontrol etmek amacı ile günümüzde genellikle bir GnRH agonisti ile down-regülasyon yapılmaktadır. Genel olarak kullanılan bir protokolde, GONAL-f ile tedaviye, agonist tedavisine başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra başlanılır, yeterli folikül gelişimi elde edilene kadar her iki tedavi de sürdürülür. Örneğin iki haftalık bir agonist tedavisinden sonra, ilk 7 gün 150-225 IU GONAL-f uygulanır. Doz daha sonra over cevabına göre ayarlanır.

Günümüze kadar IVF konusundaki deneyimler, genelde tedavinin başarı derecesinin ilk dört uygulama boyunca sabit kaldığını ve ondan sonra yavaş yavaş azaldığını göstermektedir.

Ciddi LH ve FSH eksikliğine bağlı anovulasyonlu kadınlarda

LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda, (hipogonadotropik hipogonadizm), Lutropin alfa ile birlikte GONAL-f tedavisinin amacı, hCG uygulandıktan sonra, yumurtlamanın gerçekleşeceği tek bir olgun Graff folikülü geliştirmektir. GONAL-f, Lutropin alfa ile aynı anda günlük enjeksiyonlar halinde verilmelidir. Bu hastalar amenoreik olduklarından ve düşük endojen östrojen salgısına sahip olduklarından, tedaviye her zaman başlanabilir.

Tedavi, ultrason ile folikül boyutunun ve/veya östrojen salgılamasının ölçümü ile değerlendirilerek, hastanın tedaviye bireysel olarak verdiği cevaba göre uyarlanmalıdır. Genel olarak önerilen bir tedavi rejiminde tedaviye günlük 75 IU lutropin alfa 75-150 IU FSH ile başlanır.

FSH dozunda artış gerektiği düşünülürse, doz tercihen 7-14 günlük aralıklar ile ve tercihen 37.5-75 IU'lık basamaklarla artırılır. Stimülasyon süresi herhangi bir siklusda 5 haftaya kadar uzatılabilir.

Optimal cevap alındığında, son GONAL-f ve Lutropin alfa enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 5 000 IU ila 10 000 IU'ye kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel birleşmede bulunması önerilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir.

Ovulasyon sonrası luteotropik aktiviteli (LH/hCG) maddelerin eksikliği korpus luteumun prematüre yetmezliğine yol açabileceği için, luteal faz desteği düşünülmelidir.

Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. Tedaviye, bir sonraki siklusda, bir önceki siklusun dozajından daha düşük bir dozajla tekrar başlanılmalıdır.

Hipogonadotropik hipogonadizm'li erkeklerde:

GONAL-f en az 4 ay boyunca haftada üç defa 150 IU dozda ve hCG ile birarada verilmelidir. Eğer bu dönemden sonra, hasta cevap vermemişse, kombine tedaviye devam edilebilir; mevcut klinik deneyimler spermatogeneze ulaşmak için 18 aylık tedavinin gerekli olabileceğini göstermektedir.

Uygulama şekli:

GONAL-f subkutan uygulama için hazırlanmıştır. Toz ilk kullanımdan önce, beraberinde verilen çözücü ile çözülmelidir. GONAL-f 450 IU/0.75 ml (33 mikrogram/0.75 ml) preparatı başka bir GONAL-f çözücüsü ile çözülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

GONAL-f, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- follitropin alfa'ya, FSH'a veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı önceden aşırı duyarlılık
- hipotalamus ve hipofiz tümörleri

Kadınlarda:

- polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi veya kisti
- etiyojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar
- yumurtalık, rahim veya meme kanseri
- kontrol altında olmayan tiroid ve adrenal disfonksiyonu
- gebelik ve laktasyon

GONAL-f, aşağıdaki durumlarda etkili bir cevap alınmadığı takdirde kontrendikedir:

Kadınlarda:

- primer over yetmezliği
- cinsel organların gebeliğe uyumsuzluk yaratan malformasyonları
- rahmin gebeliğe uyumsuzluk yaratan fibroid tümörleri

Erkeklerde:

- primer testis yetersizliği

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GONAL-f hafiften ciddiye uzanan advers reaksiyonlara sebep olabilecek güçlü bir gonadotropik maddedir ve sadece infertilite tedavisinde uzman hekimler tarafından kullanılmalıdır.

Gonadotropin tedavisi, yeterli izleme imkanlarının mevcudiyeti yanısıra, hekimler ve yardımcı sağlık personelinin zaman ayırmasını gerektiren bir tedavi yöntemidir. Kadınlarda GONAL-f'in etkili ve emniyetli kullanımı, düzenli olarak ultrason ile over cevabının izlenmesini, tercihen beraberinde serum estradiol düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Bazı hastalarda FSH'ya zayıf cevap gibi, hastalar arası FSH uygulamasına cevapta değişkenlikler olabilir. Kadınlarda ve erkeklerde tedavi amacına uygun, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

GONAL-f'i hastanın kendi kendine uygulaması, ancak iyi motive edilmiş, yeterince eğitilmiş hastalarda ve uzman tavsiyesine uyulmasıyla gerçekleştirilebilir. Hastanın kendine uygulamasının eğitimi esnasında, multidoz ve/veya monodoz preparatın kullanımı için verilen talimatlara özen ve dikkat gösterilmelidir.

GONAL-f multidoz muhtelif enjeksiyonlar için tasarlandığından, hastalara yanlış kullanımından sakınmak için yeterli bilgi verilmelidir.

Benzil alkole karşı gelişebilecek lokal reaksiyondan ötürü, aynı enjeksiyon yerine birbirini takip eden günlerde uygulama yapılmamalıdır.

GONAL-f'in ilk enjeksiyonu medikal gözetim altında yapılmalıdır.

Porfirisi olan ya da ailesinde porfiri öyküsü olan kadınlar GONAL-f ile tedavi esnasında yakından izlenmelidir. Porfirinin saptanması ya da kötüleşmesi durumunda tedavinin kesilmesi gerekebilir.

GONAL-f her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, **yani** esasında "sodyum içermez".

Kadınlarda tedavi

Tedaviye başlamadan önce, eşlerin kısırlığı, gebelik için varsayılan kontrendikasyonlar açısından uygun bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalar özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal bozukluklar, hiperprolaktinemi ve hipofiz veya hipotalamik tümörler açısından değerlendirilmeli ve uygun tedavi verilmelidir.

Foliküler gelişme için stimülasyon tedavisi uygulanan hastalar, anovulatuvar infertilite ya da ART prosedürleri tedavisi çerçevesinde, bir hiperstimülasyon gelişimi veya yumurtalık büyümesine maruz kalabilir. Tavsiye edilen GONAL-f dozajına ve verilme şekline uymak ve tedaviyi dikkatlice takip etmek, bu gibi durumların ortaya çıkışını azaltacaktır. Foliküler gelişim ya da olgunlaşma belirteçlerinin akut yorumu, ilgili testlerin yorumunda uzman bir hekim gerektirir.

Klinik çalışmalarda, Lutropin alfa ile birlikte uygulandığında, GONAL-f'e karşı over hassasiyetinde artma görülmüştür. Eğer FSH doz artışı gerekli görülürse, doz adaptasyonu tercihen 7-14 gün aralarla ve tercihen 37.5-75 IU'lık basamaklarla olmalıdır.

GONAL-f/LH'nın insan menopozal gonadotropinine (hMG) karşı direk kıyaslaması yapılmamıştır. Geçmiş verilerle kıyaslanması GONAL-f/LH ile elde edilen ovulasyon oranının hMG ile elde edilene benzer olduğunu düşündürmektedir.

Hastaların seçimi: GONAL-f tedavisine başlamadan önce tam bir jinekolojik ve endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu pelvik anatomiye de içermelidir. Tubal tıkanıklığı olan hastalar GONAL-f'i ancak IVF programına girecekleri takdirde almalıdırlar. Primer over yetmezliği Gonadotropin seviyeleri araştırılarak elimine edilmelidir. Gebeliği elimine etmek için uygun değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar sonraki reproduktif dönemlerinde daha yüksek bir anovulatuvar riske sahip oldukları gibi, daha yüksek endometrial karsinom riski de taşımaktadırlar. GONAL-f tedavisine başlamadan önce anormal uterin kanama veya diğer endometrial anomali belirtileri gösteren hastalar tam bir diagnostik değerlendirmeden geçirilmelidir. Eşlerin de fertilitate potansiyeli açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

OHSS komplike olmayan over büyümesinden farklı bir tıbbi olaydır. OHSS, şiddetinin derecesi arttıkça kendini gösteren bir sendromdur. Belirgin over büyümesi, yüksek serum seks steroidleri ve peritoneal, plevral ve nadiren perikardial boşluklarda sıvı birikimine yol açabilen vasküler permeabilite artışı ile karakterize bir tablodur.

Ciddi OHSS durumlarında aşağıdaki semptomlar gözlenebilir: abdominal ağrı, abdominal gerginlik, ciddi over büyümesi, kilo artışı, dispne, oligüri, bulantı, kusma ve ishali içeren gastrointestinal semptomlar. Klinik değerlendirmede hipovolemi, hemokonsantrasyon,

elektrolit denge bozukluğu, asit, hemoperitoneum, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres ve tromboembolik olaylar görülebilir. Çok nadiren, ciddi OHSS olgularında pulmoner emboli, iskemik inme, myokard enfarktüs komplikasyonları görülebilir.

Ovulasyonu tetiklemek için hCG uygulanmadığı sürece, gonadotropin tedavisine aşırı over cevabı nadiren OHSS'e yol açar. Bu nedenle, OHSS durumunda hCG uygulanmaması ve hastaya en az 4 gün cinsel birleşmede bulunmamasının tavsiye edilmesi en makulüdür. OHSS hızla ciddi bir tıbbi olay olarak gelişebilir (24 saat ila bir kaç gün arasında), bu yüzden hastalara hCG uygulandıktan sonra en az 2 hafta takip edilmelidir.

OHSS veya çoğul gebelik riskini en aza indirmek için, ultrasonla inceleme ve aynı zamanda da estradiol ölçümleri yapılması tavsiye edilir. Anovulasyon durumunda, serum estradiolu > 900 pg/ml (3300 pmol/L) olursa ve 3'den fazla folikülün çapı 14 mm veya daha büyük olursa, OHSS veya çoğul gebelik riski artar. ART'de serum estradiolu > 3000 pg/ml (11000 pmol/L) ve 20'den fazla folikülün çapı 12 mm veya daha büyük olduğunda, OHSS riski artmıştır. Estradiol seviyesi > 5500 pg/ml (20200 pmol/L) ve toplamda 40'dan fazla folikül olduğunda, hCG uygulanmaması gerekir.

Önerilen GONAL-f dozuna ve verilme şekline uymak ve tedaviyi dikkatlice takip etmek, over hiperstimülasyonu ve çoğul gebelik insidansını en aza indirir (bkz. kısım 4.2 ve 4.8).

ART'de ovulasyon öncesi tüm foliküllerin aspirasyonu hiperstimülasyon oluşumunu azaltabilir.

Eğer gebelik olursa, OHSS daha uzun süreli ve daha ciddi olabilir. OHSS çoğunlukla hormonal tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkar ve 7 – 10 gün içerisinde maksimuma ulaşır. Genellikle, adet başlanması ile OHSS spontan olarak sonlanır.

Eğer ciddi OHSS meydana gelirse, gonadotropin tedavisi durdurulmalı, şayet hala devam ediyorsa hasta hospitalize edilmeli ve OHSS için özel tedavi başlatılmalıdır.

Bu sendrom polikistik over hastalığı olan hastalarda daha yüksek sıklıkla meydana gelir.

Çoğul gebelik

Çoğul gebelik, özellikle yüksek sayılarda, istenmeyen maternal ve perinatal sonuçlar açısından yüksek risk taşır.

GONAL-f ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda, çoğul gebelik insidansı, doğal gebeliklerle karşılaştırıldığında, artmıştır. Çoğul gebeliklerin ekseriyeti ikizdir. Çoğul gebelik riskini en aza indirmek için, over cevabının dikkatle izlenmesi önerilir.

ART uygulanan hastalarda, çoğul gebelik riski genellikle yerleştirilen embriyoların sayısı, kalitesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir

Tedaviye başlamadan önce hastalar potansiyel çoğul gebelik riski konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik kaybı

Ovulasyon induksiyonu veya ART için foliküler gelişimin stimüle edildiği hastalarda düşük gelişmesi sonucu gebelik kaybının oranı, normal gebelik kayıplarından daha fazladır.

Dış gebelik

Tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, fertilitte tedavisi ile veya spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilse de, dış gebelik riski vardır. Bu hastalarda IVF sonrası, dış gebelik prevalansının genel nüfustaki % 1-1.5'a kıyasla, % 2-5 olduğu bildirilmiştir.

Üreme sistemi neoplazileri

İnfertilite tedavisi için çoklu ilaç protokolları uygulanan kadınlarda, gerek iyi huylu gerek kötü huylu olmak üzere yumurtalık ve diğer üreme sistemi neoplazileri bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tür tümörlerin bazal riskini artırıp artırmadığı henüz saptanmamıştır.

Konjenital bozukluklar

ART'den sonra konjenital malformasyonların sıklığı, spontan gebeliğe göre biraz daha yüksek olabilir. Bunun parental özelliklerin farklılığına (anne yaşı, sperm özellikleri vs.) ve çoğul gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tromboembolik durumlar

Tromboembolik olaylar için kişisel veya aile öyküsü gibi genellikle bilinen risk faktörleri olan kadınlarda, gonadotropin tedavisi bu riski artırabilir. Bu kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yarar-zarar ilişkisinin tespiti gerekmektedir. Fakat gebeliğin kendisinin de zaten artmış bir tromboembolik olay riski taşıdığı dikkate alınmalıdır.

Erkeklerde tedavi

Yüksek endojen FSH düzeyleri, primer testis yetersizliğinin işaretidir. Böyle hastalar GONAL-f / hCG tedavisine cevap vermezler.

Tedavinin başlangıcından 4-6 ay sonra, cevabı değerlendirmek için sperm analizi yapılması önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GONAL-f ovulasyonu stimüle eden diğer ilaçlarla (Ör. hCG, Klomifen sitrat) birlikte kullanıldığında foliküler cevapta artış gözlenebilir, bunun yanında, hipofizer desensitizasyonu indüklemek için GnRH agonisti ile birlikte kullanılması, yeterli derecede over cevabı almak için ihtiyaç duyulan GONAL-f dozajını artırabilir. GONAL-f tedavisi esnasında klinik olarak belirgin başka ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

GONAL-f aynı enjektörde başka tıbbi ürünlerle karıştırarak uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelikte kullanım kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar:

Follitropin alfa gebelik döneminde uygulandığı taktirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Gebelik dönemi:

GONAL-f'in gebelik esnasında kullanım endikasyonu yoktur. Gonadotropinlerle klinik kullanımda, kontrollü ovaryen hiperstimülasyonu takiben hiç teratojenik risk rapor edilmemiştir. Gebelikte bu ilaca maruz kalındığında, hFSH'a bağlı teratojenik etki olmadığını

söylemek için yeterli veri yoktur. Yine de, bu güne kadar malformasyona yol açtığını gösterir bir etki rapor edilmemiştir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

GONAL-f, emzirme döneminde kullanılmaz. Follitropin alfa'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Laktasyon sırasında, prolaktin salınımı over stimülasyonu için zayıf bir prognoza yol açar.

Üreme yeteneği / fertilité

Üremeye olumsuz etkisi yoktur. Aksine infertil kadın ve erkek hastalarda üremeyi sağlamak için kullanılır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanmaya etkileri üzerine çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler herbir sıklık grubu içinde, azalan ciddiyetine göre sunulmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kadınlarda tedavi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Hafif sistemik allerjik reaksiyonlar (eritem, döküntü, yüzde şişlik, ürtiker, ödem, nefes darlığı). Ayrıca anafilaktik reaksiyonları içeren ciddi allerjik reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek:

Genellikle ciddi OHSS ile birlikte tromboembolizm,

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinum hastalıkları

Çok seyrek:

Astımın alevlenmesi ya da kötüleşmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal, abdominal kramplar ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Çok yaygın:

Over kistleri;

Yaygın:
Hafif-ciddi OHSS (bkz. kısım 4.4)
Yaygın olmayan:
Ciddi OHSS (bkz. kısım 4.4)
Seyrek :
Over torsiyonu, OHSS komplikasyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:
Hafif-ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, morarma, enjeksiyon yerinde şişlik ve/veya irritasyon);

Erkeklerde tedavi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:
Akne

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın:
Jinekomasti, varikozel

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:
Hafif-ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, morarma, enjeksiyon yerinde şişlik ve/veya irritasyon);

Araştırmalar

Yaygın:
Kilo artışı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

GONAL-f'in aşırı doz etkileri bilinmemektedir, yine de kısım 4.4'de tanımlanan ovaryen hiperstimülasyon sendromunun oluşması beklenebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: gonadotropinler, ATC kodu: G03GA05

GONAL-f, genetik mühendisliği yoluyla çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücrelerinde üretilen bir insan folikül uyarıcı hormon preparatıdır.

Kadınlarda FSH'nın parenteral uygulamasından kaynaklanan en önemli etkisi, olgun Graff foliküllerinin gelişmesidir.

Yardımla üreme teknolojileri ve ovülasyon indüksiyonunda, r-hFSH (follitropin alfa) ve üriner FSH'yi karşılaştıran klinik çalışmalarda, GONAL-f, üriner FSH'ya göre foliküler

olgunlaşmanın tetiklenmesi için daha düşük toplam doz ve daha kısa tedavi süresi ile sonuç alındığından daha yüksek etkili bulunmuştur.

Yardımla üreme teknolojilerinde, GONAL-f, üriner FSH ile karşılaştırıldığında, daha düşük toplam dozda ve daha kısa tedavi periyodunda daha yüksek sayıda oosit elde edilmesini sağlamıştır.

Tablo: GF 8407 çalışmasının sonuçları (yardımla üreme teknolojilerinde u-FSH ile GONAL-f'in etki ve emniyetini karşılaştıran randomize paralel grup çalışması)

	GONAL-f (n=130)	u-FSH (n=116)
Elde edilen yumurta sayısı	11.0±5.9	8.8±4.8
FSH tedavi süresi (gün)	11.7±1.9	14.5±3.3
Toplam FSH dozu (75IU FSH ampul sayısı)	27.6±10.2	40.7±13.6
Doz artışı gereksinimi	56.2	85.3

2 grup arasındaki fark listelenen tüm kriter için istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) idi.

FSH yetersizliği olan erkeklerde, GONAL-f'in hCG ile birlikte en az 4 ay süreyle verilmesi, spermatogenezi uyarmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Subkutan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlılık yaklaşık %70'tir. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında GONAL-f üç kat birikerek 3-4 gün içinde sabit duruma ulaşmaktadır. Endojen gonadotropin salgıları baskılanmış kadınlarda, GONAL-f'in, ölçülemeyen LH seviyelerine karşın, foliküler gelişimi ve steroidogenesisi etkili bir biçimde uyardığı görülmüştür.

Dağılım: Follitropin alfa, intravenöz uygulama sonrasında, başlangıçta 2 saatlik yarı ömür ile ekstraselular sıvı aralığında dağılır ve 1 günlük terminal yarı ömür ile vücuttan atılır.

Biyotransformasyon: GONAL-f uygulamasının ardından FSH metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

Eliminasyon: Dağılımın sabit durum hacmi ve tamamen temizlenmesi sırası ile 10L ve 0.6L/saattir. Follitropin alfa dozunun sekizde biri idrar ile atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu KÜB'ün halihazırda diğer bölümlerinde yer alanlara ilaveten, klinik öncesi veriler tek ve yinelenen doz toksisitesi ve genotoksitenin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlikesi olmadığını göstermiştir.

Tavşanlarda, %0.9 benzil alkol ile sulandırılmış formülasyon ve sadece %0.9 benzil alkolün her ikisi de sırasıyla tek subkutan enjeksiyon sonrası çok az hemoraji ve subakut enflamasyon ya da tek intramüsküler enjeksiyon sonrası hafif enflamatuvar ve dejeneratif değişikliklere yol açmıştır.

Uzun sürelerle farmakolojik dozlarda follitropin alfa (≥ 40 IU/kg/gün) verilen sıçanlarda, döllenebilirliğin azalmasından dolayı, fertilitte bozuklukları olduğu bildirilmiştir.

Yüksek dozlarda (≥ 5 IU/kg/gün) verilen follitropin alfa, üriner hMG ile gözlendiği gibi, teratojen ve doğum güçlüğü olmaksızın yaşayabilecek fetüslerin sayısında azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte GONAL-f hamilelikte endike olmadığından dolayı, bu verilerin klinik uygunluğu sınırlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sakaroz
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Disodyum fosfat dihidrat
Fosforik asit, konsantre
Sodyum hidroksit

Çözücü:

Enjeksiyonluk su
Benzil Alkol

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf-ömrü

24 ay.
Sulandırılmış çözelti 28 gün dayanıklıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırmadan önce, 25°C'nin altında, ambalajında saklayınız.
Sulandırdıktan sonra, 25°C'nin altında, ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

GONAL-f enjeksiyonluk toz ve çözücü olarak takdim edilir. Toz, 3 ml flakonda (Tip I cam), kauçuk tıpa (bromobutil kauçuk) ve alüminyum flip-off kapak ile sunulur. Sulandırma çözücüsü kauçuk tıpalı, 1 ml kullanıma hazır (pre-filled) şırıngada (Tip I cam) sunulur. Önceden sabitlenmiş paslanmaz çelik iğneli polipropilen'den yapılmış uygulama şırıngaları ayrıca sağlanır.

Ürün, 1 flakon liyofilize toz, sulandırma için çözücü içeren 1 kullanıma hazır şırınga ve üzeri FSH birimleri ile derecelendirilmiş uygulama için 6 tek kullanımlık şırınga ambalajı olarak sağlanır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

GONAL-f 450 IU/0.75 ml (33 mikrogram/0.75 ml), birlikte verilen 1 ml çözücü ile kullanmadan önce sulandırılmalıdır.

GONAL-f 450 IU/0.75 ml (33 mikrogram/0.75 ml) preparatı başka bir GONAL-f çözücüsü ile çözülmemelidir

Birlikte sağlanan kullanıma hazır şırıngadaki çözücü sadece sulandırma için kullanılmalı ve daha sonra yerel kurallara göre yok edilmelidir. FSH üniteleri ile derecelendirilmiş uygulama şırıngalarının bir seti GONAL-f multidoz kutusunda sağlanır. Alternatif olarak, subkutan uygulama için önceden sabitlenmiş iğneli, ml dereceli 1 ml şırınga kullanılabilir. Her bir ml sulandırılmış çözücü 600 IU r-hFSH içerir.

Aşağıdaki tablo reçetelenmiş dozu vermek için uygulanacak hacmi belirtir:

Doz (IU)	enjekte edilen hacim (ml)
75	0.13
150	0.25
225	0.38
300	0.50
375	0.63
450	0.75

Sulandırılmış flakonlar sadece tek bir hasta için kullanılmalıdır. Hasta ürünü sulandırmalı ve hemen enjekte etmelidir. Sonraki enjeksiyon ertesini gün aynı saatte yapılmalıdır.

Hazırlanan çözücü partikül içeriyorsa ya da berrak değilse uygulanmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Kayışdağı Cad. Karaman Çiftliği Yolu
Kar Plaza, No.45 Kat: 7
34752 İçerenköy-İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

115/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31/12/2003

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

22/07/2010 tarihinde onaylanmıştır.