KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GONAL-f 900 IU/1,44 mL kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kartuş 1,44 mL çözeltide etkin madde olarak 900 IU (66 mikrograma eşdeğer) follitropin alfa* içerir.
*Çin Hamster Yumurtalık (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen rekombinant insan folikül uyarıcı hormon (r- hFSH).

Yardımcı maddeler:

Disodyum fosfat dihidrat	1,665 mg
sodyum dihidrojen fosfat monohidrat	0,675 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi
Berrak renksiz çözelti
Çözeltinin pH'sı 6,7-7,3

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin kadınlarda

- Klomifen sitratla tedaviye cevap vermemiş kadınlarda anovulasyon durumunda (polikistik over 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 hastaların endojen serum LH düzeyi <1,2 IU/L olarak tanımlanmıştır.

Yetişkin erkeklerde

- GONAL-f, doğuştan veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm gösteren erkeklerde, spermatogenezin stimülasyonu için, insan koriyonik gonadotropini (hCG) tedavisiyle birlikte endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Hastalara tedavi kürleri için yeterli sayıda kalem sağlanmalı ve enjeksiyonu doğru uygulayabilmeleri için gereken eğitim verilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

GONAL-f'in klinik değerlendirmesi, foliküler gelişimi optimize etmek ve istenmeyen ovaryan hiperstimülasyon riskini en aza indirmek için günlük dozlarının, verilme şekillerinin ve tedavi izleme işlemlerinin bireyselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Aşağıda belirtilen tavsiye edilmiş başlama dozlarına uyulması önerilir.

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

Anovulatuvar kadınlarda (polikistik yumurtalık sendromu dahil)

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

Ruhsat çalışmaları sırasında, yaygın olarak kullanılan rejim günde 75 ila 150 IU FSH ile başlamış ve yeterli olmuştur, ancak aşırı olmayan bir yanıt elde etmek için gerekirse 7 veya tercihen 14 günlük aralıklarla tercihen 37,5 veya 75 IU artırılmıştır.

Klinik uygulamada, başlangıç dozu tipik olarak hastanın yumurtalık rezervi belirteçleri, yaş, vücut kitle indeksi ve varsa yumurtalık stimülasyonuna önceki yumurtalık yanıtı gibi klinik özelliklerine göre bireyselleştirilir.

Başlangıç dozu

Başlangıç dozu kademeli olarak ayarlanabilir (a) hastanın klinik profiline (yaş, vücut kitle indeksi, yumurtalık rezervi) dayanarak folikül sayısı açısından aşırı bir yumurtalık yanıtı bekleniyorsa günde 75 IU'dan daha düşük; veya (b) düşük bir yumurtalık yanıtı bekleniyorsa 75'ten daha yüksek günde maksimum 150 IU'ya kadar düşünülebilir.

Hastanın yanıtı, ultrason ve/veya östrojen sekresyonu ile folikül boyutu ve sayısı ölçülerek yakından izlenmelidir.

Doz ayarlama

Bir hasta yeterli yanıt vermezse (düşük veya aşırı yumurtalık yanıtı), bu tedavi döngüsünün devamı doktorun bakım standardına göre değerlendirilmeli ve yönetilmelidir. Düşük yanıt durumunda günlük doz 225 IU FSH'yi aşmamalıdır.

Hekimin değerlendirmesine göre aşırı bir yumurtalık yanıtı elde edilirse, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Tedavi bir sonraki döngüde bir önceki döngüden daha düşük bir dozda yeniden başlatılmalıdır.

Nihai foliküler olgunlaşma

Optimal bir yumurtalık yanıtı elde edildiğinde, son GONAL-f enjeksiyonundan 24 ila 48 saat sonra 250 mikrogram rekombinant insan koriogonadotropin alfa (r-hCG) veya 5.000 IU, en fazla 10.000 IU hCG tek bir enjeksiyonla uygulanmalıdır. Hastanın hCG uygulamasının yapıldığı gün ve ertesi gün cinsel ilişkiye girmesi önerilir. Alternatif olarak intrauterin inseminasyon yapılabilir.

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

Ruhsat çalışmaları sırasında, süperovulasyon için genelde kullanılan yöntem, menstrual siklusun 2. veya 3. gününde başlanan günlük 150-225 IU GONAL-f uygulamasını kapsamaktadır.

Klinik uygulamada, başlangıç dozu tipik olarak hastanın yumurtalık rezervi belirteçleri, yaş, vücut kitle indeksi ve varsa yumurtalık stimülasyonuna önceki yumurtalık yanıtı gibi klinik özelliklerine göre bireyselleştirilir.

Başlangıç dozu

Düşük bir yumurtalık yanıtı bekleniyorsa, başlangıç dozu günlük 450 IU'dan daha yüksek olmayacak şekilde kademeli olarak ayarlanabilir. Tersine, aşırı bir yumurtalık yanıtı bekleniyorsa, başlangıç dozu 150 IU'nun altına düşürülebilir.

Hastanın yanıtı, yeterli folikül gelişimi sağlanana kadar ultrason ile folikül boyutu ve sayısı ölçülerek ve/veya östrojen sekresyonu ile yakından izlenmelidir.

GONAL-f tek başına veya erken luteinizasyonu önlemek için bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti veya antagonisti ile birlikte verilebilir.

Doz ayarlamaları

Eğer hasta yeterli yanıt veremezse (düşük veya aşırı yumurtalık yanıtı), tedavi döngüsünün devamı hekimin bakım standardına göre değerlendirilmeli ve yönetilmelidir. Düşük yanıt durumunda günlük doz 450 IU FSH'yi aşmamalıdır.

Nihai foliküler olgunlaşma

Optimal bir yumurtalık yanıtı elde edildiğinde, nihai foliküler olgunlaşmayı indüklemek için son GONAL-f enjeksiyonundan 24 ila 48 saat sonra 250 mikrogram r-hCG veya 5.000 IU ila 10.000 IU hCG tek bir enjeksiyon uygulanır.

Ciddi LH ve FSH eksikliği olan 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.

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

FSH dozunda artış gerektiği düşünülürse, doz tercihen 7-14 günlük aralıklar ile ve tercihen 37,5-75 IU'lik basamaklarla artırılır. Stimülasyon süresi herhangi bir siklusta 5 haftaya kadar uzatılabilir.

Optimal cevap alındığında, son GONAL-f ve lutropin alfa enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5.000 IU ila 10.000 IU tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel birleşmede bulunması önerilir.

Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon veya başka bir tıbbi destekli üreme prosedürü, hekimin klinik vakaya ilişkin değerlendirmesine göre uygulanabilir.

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

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

Hipogonadotropik hipogonadizmli erkeklerde

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

Uygulama şekli:

GONAL-f subkutan uygulama için hazırlanmıştır. Enjeksiyon her gün aynı saatte yapılmalıdır.

GONAL-f'in ilk enjeksiyonu medikal gözetim altında yapılmalıdır.GONAL-f'i hastanın kendi kendine uygulaması, ancak iyi motive edilmiş, yeterince eğitilmiş hastalarda ve uzman tavsiyesine uyulmasıyla gerçekleşebilir.

GONAL-f çoklu doz kartuş içeren kullanıma hazır kalem bir kaç enjeksiyon için tasarlandığından, yanlış kullanımından sakınmak için net talimatlar sağlanmalıdır.

Kullanıma hazır dolu kalemin uygulama talimatları için lütfen Bölüm 6.6'ya ve "Uygulama Talimatı"na bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda GONAL-f'in güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
GONAL-f'in pediyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
GONAL-f'in yaşlı popülasyonda kullanımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. GONAL-f'in yaşlı hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipotalamus veya hipofiz bezi tümörleri
- Polikistik over hastalığı ile ilgisi olmayan ve nedeni bilinmeyen yumurtalık büyümesi veya yumurtalık kisti
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar
- Yumurtalık, rahim veya göğüs kanseri
- Gebelik ve laktasyon

Aşağıdaki durumlarda etkili bir cevap alınmadığı takdirde kontrendikedir:

- Primer over yetmezliği

- Cinsel organların gebeliğe uyumsuzluk yaratan malformasyonları
- Rahmin gebeliğe uyumsuzluk yaratan fibroid tümörleri
- Primer testis yetersizliği

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GONAL-f, hafif ila şiddetli advers reaksiyonlara neden olabilen güçlü bir gonadotropik maddedir ve sadece infertilite problemlerini ve bunların yönetimini iyice bilen 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 östradiol düzeylerinin ölçümünü gerektirir. FSH uygulamasına cevapta, bazı hastalarda zayıf cevap veya bazı hastalarda aşırı cevap gibi değişkenlikler olabilir. Kadınlarda ve erkeklerde tedavi amacına uygun, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Porfiri

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.

Kadınlarda tedavi

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

Anovulatuvar infertilite ya da ART prosedürleri tedavisi olarak, foliküler gelişme için stimülasyon tedavisi uygulanan hastalar, 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 doğru yorumu için, hekim ilgili testlerin yorumunda uzman olmalıdır.

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'lik basamaklarla olmalıdır.

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

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

Belli bir miktar yumurtalık büyümesi, kontrollü yumurtalık uyarımı sonucunda beklenilen bir etkidir. Polikistik over sendromu olan kadınlarda daha sık görülür ve genellikle tedavisiz geriler.

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, assit, hemoperitoneum, plevral efüzyon, hidrotoraks ya da akut pulmoner distres görülebilir. Çok nadiren, ciddi OHSS olgularında ovaryen torsiyonu ya da pulmoner emboli, iskemik inme, myokard enfarktüs komplikasyonları görülebilir.

OHSS gelişimi için bağımsız risk faktörleri arasında genç yaş, zayıf vücut kütlesi, polikistik over sendromu, yüksek dozda eksojen gonadotropin, yüksek mutlak veya hızla yükselen serum estradiol seviyeleri ve önceki OHSS atakları, yardımcı üreme teknolojisi (ART) döngülerinde çok sayıda gelişen over folikülü ve elde edilen çok sayıda oosit yer almaktadır. Önerilen GONAL-f dozuna ve verilme şekline uymak, over hiperstimülasyonu riskini en aza indirir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Risk faktörlerini erken tanıma için, siklus stimülasyonunu ultrasonla inceleme ve aynı zamanda da östradiol ölçümleri yapılması tavsiye edilir.

HCG'nin OHSS'yi tetiklemede anahtar rol oynadığına ve gebelik oluşursa sendromun daha şiddetli ve daha uzun süreli olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, yumurtalık hiperstimülasyonu belirtileri ortaya çıkarsa, hCG'nin uygulanmaması önerilir ve hastaya en az 4 gün boyunca cinsel ilişkiden kaçınması veya bariyer kontraseptif yöntemler kullanması tavsiye edilir. OHSS hızlı ilerleyebilir (24 saat içerisinde) veya birkaç gün içinde ciddi bir olay haline dönüşebilir. Genellikle hormonal tedavi kesildikten sonra ortaya çıkar ve maksimum seviyelerine tedaviden sonraki 7-10 gün içerisinde ulaşır. Bu nedenle hastalar hCG uygulamasından sonra en az 2 hafta takip edilmelidir.

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

Genellikle hafif ya da orta 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.

Çoğul gebelik

Ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, çoğul gebelik insidansı doğal gebe kalmaya kıyasla artmaktadır. Çoğul gebeliklerin çoğunluğu ikizdir. Çoğul gebelik, özellikle yüksek sıralı, olumsuz maternal ve perinatal sonuçlar açısından artmış risk taşır. 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 indüksiyonu 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, fertilite tedavisi ile veya spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilse de, dış gebelik riski vardır. Bu hastalarda IVF sonrası, dış gebelik prevalansının genel nüfusa kıyasla, daha yüksek 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

Yeni ya da devam eden tromboembolik hastalığı olan kadınlarda ya da tromboembolik olaylar için kişisel veya aile öyküsü gibi genellikle bilinen risk faktörleri olan kadınlarda, gonadotropin tedavisi bu tür olayların şiddetlenmesi ya da oluşumu için bu riski artırabilir. Bu kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yarar-zarar ilişkisinin tespiti gerekmektedir. Fakat gebeliğin kendisinin de OHSS kadar 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. GONAL-f, etkili cevap alınmadığında kullanılmamalıdır.

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

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği

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

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 ya da antagonisti 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.

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. Gebeliklerle sınırlı sayıdaki veri (en az 300 gebelik sonucu) follitropin alfanın hiçbir malformatif ya da feto/neonatal toksisitesine işaret etmez.
Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir.
Gebelikte bu ilaca maruz kalındığında, hFSH'a bağlı teratojenik etki olmadığını söylemek için yeterli veri yoktur.

Laktasyon dönemi:
GONAL-f, emzirme döneminde kullanılmaz.

Üreme yeteneği/Fertilite:
GONAL-f'in infertilitede kullanımı endikedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Araç ve makine kullanmaya etkileri üzerine çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Rapor edilen en yaygın yan etkiler başağrısı, yumurtalık kistleri ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (örn. enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem, hematom, şişme ve/veya tahriş).

Hafif veya orta derecede ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) yaygın olarak bildirilmiştir ve stimülasyon prosedürünün intrinsik bir riski olarak düşünülmelidir. Şiddetli OHSS nadirdir (bkz. Bölüm 4.4).

Tromboembolizm çok seyrek görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkiler görülme sıklığı ve sistem organ sınıfına göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>Kadınlarda tedavi</u>

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Hafiften şiddetliye anafilaktik reaksiyon ve şokları içeren aşırı hassasiyet reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Başağrısı

Vasküler hastalıklar
Çok seyrek: OHSS ile birlikte ya da OHSS'den bağımsız olarak tromboembolizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal 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 hastalıkları
Çok yaygın: Over kistleri
Yaygın: Hafif veya orta OHSS (ilgili belirtiler de dahil olmak üzere)
Yaygın olmayan: Ciddi OHSS (ilgili belirtiler de dahil olmak üzere)(bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek :Ciddi OHSS komplikasyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, morarma, enjeksiyon yerinde şişlik ve/veya irritasyon)

Erkeklerde tedavi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Hafiften şiddetliye anafilaktik reaksiyon ve şokları içeren aşırı hassasiyet reaksiyonları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Çok seyrek: Astımın alevlenmesi ya da kötüleşmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Akne

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Jinekomasti, varikosel

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, morarma, enjeksiyon yerinde şişlik ve/veya irritasyon);

Araştırmalar
Yaygın: Kilo artışı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovilijans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

GONAL-f'in aşırı doz etkileri bilinmemektedir, yine de ovaryen hiperstimülasyon sendromunun oluşması beklenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, Gonadotropinler, ATC kodu: G03GA05

Etki mekanizması

Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH), GnRH'ye yanıt olarak ön hipofiz bezinden salgılanır ve folikül gelişimi ve yumurtlamada tamamlayıcı bir rol oynar. FSH yumurtalık foliküllerinin gelişimini uyarırken, LH etkisi folikül gelişimi, steroidogenez ve olgunlaşma ile ilgilidir.

Farmakodinamik etki

İnhibin ve estradiol (E2) seviyeleri, r-hFSH uygulamasından sonra yükselir ve ardından foliküler gelişim indüklenir. İnhibin serum seviyesindeki artış hızlıdır ve r-hFSH uygulamasının üçüncü günü gibi erken bir zamanda gözlemlenebilirken, E2 seviyeleri daha fazla zaman alır ve ancak tedavinin dördüncü gününden itibaren bir artış gözlemlenir. Toplam foliküler hacim, günlük r-hFSH dozunun 4. ila 5. gününden sonra artmaya başlar ve hasta yanıtına bağlı olarak, maksimum etkiye r-hFSH uygulamasının başlamasından yaklaşık 10 gün sonra ulaşılır.

Kadınlarda klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalarda, şiddetli FSH ve LH eksikliği olan hastalar, merkezi bir laboratuvarda ölçülen endojen serum LH düzeyi < 1,2 IU/L olarak tanımlanmıştır. Ancak, farklı laboratuvarlarda gerçekleştirilen LH ölçümleri arasında farklılıklar olduğu dikkate alınmalıdır.

Yardımla üreme teknolojileri ve ovülasyon indüksiyonunda, r-hFSH (follitropin alfa) ve üriner FSH'yı 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 üriner FSH ile GONAL-f'in etki ve emniyetini karşılaştıran randomize paralel grup çalışması)

	GONAL-f (n=130)	üriner 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 anlamlıdır, $p<0,05$.

Erkeklerde klinik etki ve emniyet

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Eş zamanlı uygulandığında follitropin alfa ve lutropin alfa arasında farmakokinetik etkileşim yoktur.

Emilim: Subkutan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlılık yaklaşık %66'dır ve görünen terminal yarı ömrü 24 ila 59 saat aralığındadır. Subkütan uygulamadan sonra doz orantısallığı 900 IU'ya kadar gösterilmiştir. Tekrarlanan uygulamayı takiben, follitropin alfa 3 kat birikerek 3 ila 4 gün içinde kararlı duruma ulaşır.

Dağılım: Follitropin alfa, intravenöz uygulamayı takiben, follitropin alfa yaklaşık 2 saatlik bir başlangıç yarılanma ömrü ile ekstraselüler sıvı alanına dağılır ve 14 ila 17 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile vücuttan atılır. Kararlı durum dağılım hacmi 9 ila 11 L aralığındadır.

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

Eliminasyon: Toplam klirens 0,6 L/saattir ve follitropin alfa dozunun yaklaşık %12'si idrarla atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Uzun sürelerle farmakolojik dozlarda follitropin alfa (≥40 IU/kg/gün) verilen sıçanlarda, döllenebilirliğin azalmasından dolayı, fertilite 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

Poloxamer 188
Sakaroz
Metiyonin
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Disodyum fosfat dihidrat
m-Cresol
Fosforik asit, konsantre (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf-ömrü

24 ay
Bir kere açılınca, ürün 2°C ila 25°C aralığında en fazla 28 gün saklanabilir.

Hasta GONAL-f kullanıma hazır kalemin üzerine ilk kullanım gününü yazmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Açılmadan önce ve raf ömrü içinde, tıbbi ürün maksimum 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 3 aya kadar tek bir süre boyunca tekrar buzdolabına kaldırılmadan saklanabilir ve ürün bu 3 ay içinde kullanılmazsa atılmalıdır.

Işıktan korumak amacıyla kalemin kapağını kapalı tutunuz.

Kullanım sırasında saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 mL kartuşda (Tip I cam) 1,44 mL enjeksiyonluk çözelti, piston tıpa (halobutil kauçuk) ve kıvrımlı kapak (halobutil kauçuk)
Ambalajında 1 kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi ve uygulama için kalem ile kullanılacak 20 iğne.

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

Lütfen Uygulama Talimatına bakınız.

Subkutan uygulamadan önce ve kullanıma hazır kalem buzdolabında saklanıyorsa, tıbbi ürünün oda sıcaklığına ulaşması için kullanıma hazır kalem enjekte edilmeden önce en az 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmelidir. Kalem, mikrodalga fırın veya başka bir ısıtma elemanı kullanılarak ısıtılmamalıdır.sa veya berrak değilse uygulanmamalıdır.

Çözelti partikül içeriyorsa ya da berrak değilse uygulanmamalıdır.

İlk açıldıktan sonra en geç 28 gün içinde kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

GONAL-f 900 IU/1,44 mL kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde enjeksiyonluk çözelti kartuşun çıkarılmasına izin verecek şekilde dizayn edilmemiştir.

Kullanılmış iğneler hemen enjeksiyon sonrası hemen atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20
Ataşehir/İstanbul

Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

119/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 23.01.2020

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ