

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 Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her çok dozluk flakon, etkin madde olarak 0,75 mL içinde 33 mikrogram (450 IU'ya eşdeğer) uygulamaya elverişli 44 mikrogram (600 IU) follitropin alfa* içerir. 1 kullanıma hazır şırınga 1 mL enjeksiyonluk su, % 0,9 benzil alkol içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster yumurtalık* hücrelerinde üretilmiş insan FSH'ı.

Yardımcı maddeler:

Disodyum fosfat dihidrat	1,11 mg
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat	0,45 mg
Sodyum hidroksit	ym

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

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

Yetişkin kadınlarda

- Klomifen sitratla tedaviye cevap vermemiş kadınlarda anovulasyon durumunda (polikistik over hastalığı dahil)
- *In 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, fertilité problemlerinin tedavisinde uzman bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

GONAL-f için verilen dozaj önerileri, üriner FSH için kullanılan dozlarla 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, genel olarak üriner FSH için kullanılan dozlara göre, daha düşük GONAL-f dozunun verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir. Bakınız bölüm 5.1.

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

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

Sonraki enjeksiyon ertesi gün aynı saatte yapılmalıdır.

Anovulatuvar kadınlarda (polikistik over sendromu dahil)

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

Genel olarak günlük 75-150 IU FSH ile başlanır, ancak aşırı olmayan bir cevap almak için, gerektiğinde 7 veya tercihen 14 günlük aralıklar ile tercihen 37,5 veya 75 IU oranında artırılır. Tedavi, ultrason ile folikül boyutunun ve/veya östrojen salgılamasının ölçümü ile değerlendirilerek, hastanın tedaviye bireysel olarak verdiği cevaba göre uyarlanmalıdır. Günlük maksimum doz genellikle 225 IU FSH'dan daha yüksek değildir. Eğer hasta 4 haftalık tedaviden sonra yeterli cevabı veremezse, o siklus bırakılmalı ve hastada bıraktığı siklustakinden daha yüksek bir başlama dozuyla tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Optimal cevap alındığında, son GONAL-f enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5000 IU ila 10000 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. Bölüm 4.4). Tedaviye, bir sonraki siklusta, bir önceki siklusun dozajından daha düşük bir dozajla tekrar başlanmalıdır.

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

Süperovulasyon için genelde kullanılan yöntem, menstrual 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.

Foliküler olgunlaşmayı indüklemek için, son GONAL-f enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5000 IU ila 10000 IU hCG tek bir enjeksiyonda yapılır.

Endojen LH pikini baskılamak ve tonik LH seviyelerini kontrol etmek amacı ile günümüzde genellikle bir GnRH agonisti ya da antagonisti uygulanmaktadır. Genel olarak kullanılan bir protokolda, 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.

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 ayarlanmalıdır.

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 5000 IU ila 10000 IU 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 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 hipogonadizimli 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 18 aylık tedavinin gerekli olabileceğini göstermektedir.

Uygulama şekli:

GONAL-f subkutan uygulama için hazırlanmıştır. 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 gerçekleştirilebilir.

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.

Sulandırılmış flakonlar sadece tek bir hasta için kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Follitropin alfa'ya, FSH'a veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı önceden aşırı duyarlılık
- Hipotalamus ve hipofiz tümörleri
- Polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi veya kisti
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar
- Yumurtalık, rahim veya meme kanseri
- Gebelik ve laktasyon

GONAL-f, 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 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 östradiol 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.

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.

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 doğru yorumlanabilmesi, 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 doğrudan 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 anatomiyi de içermelidir. Tubal tıkanıklığı olan hastalar GONAL-f'i ancak IVF programına başlamaları durumunda almalıdırlar. Primer over yetmezliği gonadotropin seviyeleri araştırılarak elimine edilmelidir. Gebelik olasılığını 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)

Belli bir miktar yumurtalık büyümesi, kontrollü yumurtalık uyarımı sonucunda beklenen 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 gelişimini gösteren risk faktörleri, polikistik over sendromu yüksek veya hızlı artan serum östrojen seviyeleri (ör. >900 pg/mL ya da >3,300 pmol/L anovulasyonda; > 3,000 pg/mL ya da >11,000 pmol/L ART'de) ve yüksek sayıda gelişen ovaryen foliküllerdir (ör. >3 folikül \geq 14 mm anovulasyonda; \geq 20 folikül \geq 12 mm ART'de)

Önerilen GONAL-f dozuna ve verilme şekline uymak, over hiperstimülasyonu riskini en aza indirir (bkz. kısım 4.2 ve 4.8). Risk faktörlerini erken tanıma için, siklus stimülasyonunu ultrasonla inceleme ve aynı zamanda da östradiol ölçümleri yapılması tavsiye edilir.

OHSS'yi tetiklemede başlıca rolü hCG'nin oynadığına ve gebelik gelişirse OHSS'nin daha uzun süreli ve daha ciddi olabileceğine dair deliller mevcuttur. Bu nedenle serum östrojen seviyesinin > 5,500 pg/mL ya da > 20,200 pmol/L olması ve toplamda \geq 40 folikül gelişmesi gibi over stimülasyonuna ait işaretler mevcutsa hCG uygulamasının yapılmaması ve hastalara en az 4 gün cinsel birleşimde bulunmamasının veya bariyer kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmasının tavsiye edilmesi önerilir. 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 yapılan hastalarda, çoğul gebelik insidansı, doğal gebelikle 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 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, fertilité 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 malformasyonlar

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. GONAL-f, etkili cevap alınmadığında kullanılmamalıdır.

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

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği

GONAL-f her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermediği kabul edilebilir.

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'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Gebelik dönemi:

GONAL-f gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

GONAL-f, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilitite

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 baş ağrısı, yumurtalık kistleri ve enjeksiyonun yapıldığı bölgede reaksiyonlar (örn; enjeksiyon yerinde ağrı, eritem, kanama, şişlik ve/veya irritasyon). Hafif ya da orta şiddetli ovaryen hiperstimülasyonu sendromu (OHSS) yaygın olarak görülmüştür ve uyarım işleminin kendisine ait bir risk olarak düşünülmelidir. Ağır OHSS seyrek görülür (bkz. Bölüm 4.4).

Tromboembolizm çok seyrek görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

İstenmeyen etkiler her bir 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: Anafilaktik reaksiyonları ve şoku da kapsayan hafif ya da ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

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-orta OHSS (ilgili semptomları da içeren)

Yaygın olmayan: Ciddi OHSS (ilgili semptomları da içeren) (bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek : Ciddi OHSS komplikasyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Erkeklerde tedavi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonları ve şoku da kapsayan hafif ya da ciddi aşırı duyarlılık 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: Hafif-ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonları (enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, hematoma, 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 (TUFAM)'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

Kadınlarda FSH'nın parenteral uygulamasından kaynaklanan en önemli etkisi, olgun Graff foliküllerinin gelişmesidir. Anovulasyonlu kadınlarda GONAL-f tedavisinin amacı, hCG uygulandıktan sonra, yumurtlamanın gerçekleşeceği tek bir olgun Graff folikülü geliştirmektir.

Kadınlarda klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik araştırmalarda, merkezi bir laboratuvarında ölçülen endojen serum seviyeleri 1,2 IU/L değerinden düşük olan hastalar, ciddi derecede FSH ve LH eksikliğine (yetmezliğine) sahip hastalar olarak tanımlanmıştır. Ancak farklı laboratuvarlarda gerçekleştirilen LH ölçümleri arasında değişikliklerin olduğu dikkate alınmalıdır.

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 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 etkililik ve güvenlilik

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.

Dağılım: Follitropin alfa, intravenöz uygulama sonrasında, başlangıçta 2 saatlik yarı ömür ile ekstraselüler sıvı aralığına 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 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 hafif hemorajiye, tek subkütan enjeksiyon sonrası subakut inflamasyona ve tek intramüsküler enjeksiyon sonrası hafif inflamatuvar 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:

Sakkaroz
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 altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orjinal ambalajında saklayınız.

Sulandırdıktan sonra, 25°C altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orjinal 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 polipropilenden 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 sunulur.

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.

Hazırlanan çözelti partikül içeriyorsa ya da berrak değilse uygulanmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok. No: 16/18
Kavacık Ticaret Merkezi Kat: 4-5-6
PK.34810 Kavacık/ Beykoz / İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

115/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31/12/2003

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ