

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GONAL-f 300 IU/0,5 ml (22 μικρογραμμάρια/0,5 ml) ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα*, (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια).

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων απελευθερώνει 300 IU (ισοδύναμα με 22 μικρογραμμάρια) σε 0,5 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7-7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Το GONAL-f σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Το GONAL-f ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία με το GONAL-f θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση του GONAL-f είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση του GONAL-f αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερης διάρκειας θεραπεία με GONAL-f σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση του GONAL-f από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Βλ. παράγραφο 5.1.

Καταδείχθηκε βιο-ισοδυναμία μεταξύ ισοδύναμων δόσεων της παρουσίας μονοδόσης και της παρουσίας πολλαπλών δόσεων του GONAL-f.

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Το GONAL-f μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε παραιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση GONAL-f. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την in vitro γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU GONAL-f ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση GONAL-f χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, το GONAL-f ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU GONAL-f για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμηδόν στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH.

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με GONAL-f σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Το GONAL-f πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις GONAL-f και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Το GONAL-f θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του GONAL-f στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GONAL-f δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και φαρμακοκινητική του GONAL-f δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του GONAL-f στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το GONAL-f προορίζεται για υποδόρια χορήγηση. Η πρώτη ένεση του GONAL-f θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του GONAL-f θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το GONAL-f σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο πολλαπλών δόσεων προορίζεται για περισσότερες από μία ενέσεις, πρέπει να δίνονται ξεκάθαρες οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας πολλαπλών δόσεων.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με τη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλέπε παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες Χρήσης».

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα, στην FSH ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωθηκών ή ωθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωθήκης, μήτρας ή μαστού.

Το GONAL-f αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχής απόκριση όπως:

- πρωτοπαθής ωθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη.
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το GONAL-f είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του GONAL-f στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική

μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GONAL-f, ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει αξιολογηθεί και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη εξειδικευμένη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης του GONAL-f καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι το GONAL-f αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση των GONAL-f/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με GONAL-f/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης του GONAL-f μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωοθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού > 5.500 pg/ml ή > 20.200 pmol/l ή/και \geq 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά της διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων κυήσεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κυήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος της πολύδυμης κυήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου κυήσεως πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κυήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί

πως ο επιπολασμός της έκτοπης κύησης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κυήσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία GONAL-f/hCG. Το GONAL-f δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το GONAL-f περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση του GONAL-f με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση του GONAL-f που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με GONAL-f.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση του GONAL-f κατά την κύηση. Τα δεδομένα από σχετικά μικρό αριθμό εκθέσεων κατά την κύηση (λιγότερο από 300 αποτελέσματα κυήσεων) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλεισθεί η επίδραση τερατογένεσης του GONAL-f σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση.

Θηλασμός

Το GONAL-f δεν ενδείκνυται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Το GONAL-f ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Αναμένεται ότι το GONAL-f δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιοι έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός, συνήθως σχετιζόμενος με σοβαρού βαθμού OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για την ορολογία συχνότητας που θα χρησιμοποιηθεί εις το εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός, συνήθως σχετιζόμενος με σοβαρού βαθμού OHSS (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωθηκών
Συχνές: Ήπιου έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)
Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)
Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας του GONAL-f είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με GONAL-f είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. παρακάτω πίνακα) και σε επαγωγή ωορρηξίας, το GONAL-f ήταν πιο ισχυρό από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, το GONAL-f σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του GONAL-f με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	GONAL-f (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Το GONAL-f χορηγούμενο ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού το GONAL-f δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό
μ-κρεσόλη
Φωσφορικό οξύ, συμπυκνωμένο
Νατρίου υδροξείδιο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μόλις ανοιχτεί, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για 28 ημέρες το μέγιστο σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Ο ασθενής πρέπει να αναγράψει επάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GONAL-f την ημέρα της πρώτης χρήσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Για συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml ενέσιμου διαλύματος σε 3 ml φυσίγγιο (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με μαύρο ελαστικό στόμιο.

Συσκευασία της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα και 8 βελόνων για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Βλ. τις «Οδηγίες Χρήσης».

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Κάθε διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται όχι αργότερα από 28 μέρες μετά την πρώτη χρήση.

Το GONAL-f 300 IU/0,5 ml (22 μικρογραμμάρια/0,5 ml) δεν είναι σχεδιασμένο, να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται ή να απομακρύνεται.

Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/001/033

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2010.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2011

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GONAL-f 900 IU/1,5 ml (66 μικρογραμμάρια/1,5 ml) ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 600 IU θυλακιοτροπίνης άλφα*, (ισοδύναμα με 44 μικρογραμμάρια).

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων απελευθερώνει 900 IU (ισοδύναμα με 66 μικρογραμμάρια) σε 1,5 ml.

* ανασυνδυασμένη ανθρώπινη θυλακιοτρόπος ορμόνη (r-hFSH) που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Διαυγές άχρωμο διάλυμα.

Το pH του διαλύματος είναι 6,7-7,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Στις ενήλικες γυναίκες

- Ανωορρηξία (που περιλαμβάνει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) σε γυναίκες που δεν αποκρίθηκαν σε αγωγή με κιτρική κλομιφαίνη.
- Πρόκληση πολυωοθυλακικής ανάπτυξης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υπερωορρηξία με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) όπως εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών και ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτου.
- Το GONAL-f σε συνδυασμό με ιδιοσκεύασμα που περιέχει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) συνιστώνται για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων σε γυναίκες με βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH. Σε κλινικές μελέτες, αυτές οι ασθενείς προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l.

Στους ενήλικους άνδρες

- Το GONAL-f ενδείκνυται, για τη διέγερση της σπερματογένεσης στους άνδρες που έχουν συγγενή ή επίκτητο υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό σε συνδυασμό με θεραπεία με ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η εισαγωγή σε θεραπεία με το GONAL-f θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών γονιμότητας.

Οι ασθενείς πρέπει να εφοδιαστούν με το σωστό αριθμό συσκευών τύπου πένας για τον κύκλο της θεραπείας τους και να εκπαιδευτούν στη χρήση των σωστών τεχνικών ένεσης.

Δοσολογία

Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται για τη χορήγηση του GONAL-f είναι εκείνα που χρησιμοποιούνται για την FSH που προέρχεται από ούρα. Κλινική αξιολόγηση του GONAL-f αποδεικνύει ότι οι ημερήσιες δόσεις, τα σχήματα χορηγήσεως και οι μέθοδοι παρακολούθησης της θεραπείας δεν θα πρέπει να διαφέρουν από εκείνες που χρησιμοποιούνται προς το παρόν για τα φαρμακευτικά προϊόντα ούρων που περιέχουν FSH. Συνιστάται η συμμόρφωση στις συνιστώμενες δόσεις ενάρξεως που περιγράφονται παρακάτω.

Συγκριτικές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μέσος ασθενής απαιτεί χαμηλότερη αθροιστική δόση και μικρότερης διάρκειας θεραπεία με GONAL-f σε σύγκριση με FSH προερχόμενη από ούρα. Επομένως, θεωρείται αναγκαίο να δοθεί μία χαμηλότερη συνολική δόση του GONAL-f από αυτή που γενικά χρησιμοποιείται με την FSH προερχόμενη από ούρα, όχι μόνο για τη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων αλλά και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανεπιθύμητης υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Βλ. παράγραφο 5.1.

Καταδείχθηκε βιο-ισοδυναμία μεταξύ ισοδύναμων δόσεων της παρουσίας μονοδόσης και της παρουσίας πολλαπλών δόσεων του GONAL-f.

Γυναίκες με ανωορρηξία (που περιλαμβάνει και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Το GONAL-f μπορεί να χορηγηθεί ως μία σειρά από καθημερινές ενέσεις. Σε γυναίκες με έμμηνη ρύση η θεραπεία πρέπει να αρχίσει εντός των πρώτων 7 ημερών του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

Μια αγωγή που χρησιμοποιείται συνήθως αρχίζει με 75-150 IU FSH ημερησίως και αυξάνεται κατά προτίμηση κατά 37,5 ή 75 IU με μεσοδιαστήματα 7 ή κατά προτίμηση 14 ημερών ανάλογα με τις ανάγκες για την επίτευξη επαρκούς αλλά όχι υπερβολικής απόκρισης. Η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί στην εξατομικευμένη απόκριση της κάθε ασθενούς όπως αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους του θυλακίου με υπερήχους ή/και της έκκρισης οιστρογόνων. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει συνήθως τα 225 IU FSH. Εάν μια ασθενής δεν ανταποκριθεί επαρκώς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο κύκλος πρέπει να εγκαταλειφθεί και η ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε παραιτέρω αξιολόγηση, μετά από την οποία μπορεί να ξαναρχίσει θεραπεία με μεγαλύτερη αρχική δόση απ' ό,τι στον εγκαταλειφθέντα κύκλο.

Όταν επιτευχθεί βέλτιστη αντίδραση, μια εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης άλφα ορμόνης (r-hCG) ή 5.000 IU μέχρι 10.000 IU hCG πρέπει να χορηγηθεί 24-48 ώρες μετά από την τελευταία ένεση GONAL-f. Συνιστάται στην ασθενή να έλθει σε συνουσία κατά την ημέρα της χορήγησης hCG και την επόμενη ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει σπερματέγχυση (IUI).

Εάν επιτευχθεί υπερβολική αντίδραση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να μη χορηγηθεί hCG (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει στον επόμενο κύκλο σε δόση χαμηλότερη από εκείνη του προηγούμενου κύκλου.

Γυναίκες που υποβάλλονται σε διέγερση των ωοθηκών για ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων πριν από την in vitro γονιμοποίηση ή άλλες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η συνήθης δοσολογία για υπερωορρηξία περιλαμβάνει τη χορήγηση 150-225 IU GONAL-f ημερησίως, ξεκινώντας την ημέρα 2 ή 3 του κύκλου. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανάπτυξη του ωοθυλακίου (όπως εκτιμάται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης οιστρογόνων στον ορό ή/και με υπερηχογράφημα) και η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με την απόκριση της ασθενούς, συνήθως μέχρι 450 IU/ημέρα το μέγιστο. Γενικά ικανοποιητική ανάπτυξη του ωοθυλακίου επιτυγχάνεται κατά μέσο όρο τη 10^η ημέρα της αγωγής του κύκλου (εύρος 5-20 ημέρες).

24-48 ώρες μετά την τελευταία ένεση GONAL-f χορηγείται εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG για την πρόκληση της ρήξης του ωοθυλακίου.

Η προς τα κάτω ρύθμιση με εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) αγωνιστές ή ανταγωνιστές χρησιμοποιείται συνήθως με στόχο την καταστολή της ενδογενούς LH και τον έλεγχο των τονικών επιπέδων της LH. Σε ένα συνηθισμένο πρωτόκολλο, το GONAL-f ξεκινά περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής με αγωνιστές και συνεχίζονται και τα δύο μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ωοθυλακική ανάπτυξη. Για παράδειγμα, μετά την αγωγή 2 εβδομάδων με έναν αγωνιστή, χορηγούνται 150-225 IU GONAL-f για τις 7 πρώτες ημέρες. Η δοσολογία στη συνέχεια προσαρμόζεται ανάλογα με την ωοθηκική απόκριση.

Η συνολική εμπειρία στην IVF δείχνει ότι γενικά το ποσοστό επιτυχίας της αγωγής παραμένει σταθερό κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 προσπαθειών και μειώνεται βαθμηδόν στις επόμενες.

Γυναίκες με ανωορρηξία από βαρεία ανεπάρκεια LH και FSH.

Σε γυναίκες με ανεπάρκεια LH και FSH (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), ο στόχος της θεραπείας με GONAL-f σε συνδυασμό με lutropin alfa είναι η ανάπτυξη ενός ωρίμου Γραφιανού ωοθυλακίου από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωοκύτταρο, κατόπιν χορήγησης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG). Το GONAL-f πρέπει να χορηγείται σε κύκλο καθημερινών ενέσεων ταυτόχρονα με lutropin alfa. Εφόσον αυτές οι ασθενείς είναι αμνηρορρικές και εμφανίζουν χαμηλή ενδογενή έκκριση οιστρογόνων, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ανά πάσα χρονική στιγμή.

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα αρχίζει με 75 IU lutropin alfa την ημέρα, σε συνδυασμό με 75-150 IU FSH. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως της ανταπόκρισης κάθε ασθενούς, η οποία αξιολογείται με μέτρηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μέσω υπερηχογραφήματος και της οιστρογονικής ανταπόκρισης.

Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση μετά από διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU. Ενδεχομένως να είναι αποδεκτή η παράταση της διάρκειας διεγέρσεως σε όποιο μεμονωμένο κύκλο έως και 5 εβδομάδες.

Όταν λαμβάνεται η βέλτιστη ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ ένεση 250 μικρογραμμαρίων r-hCG ή 5.000 IU έως και 10.000 IU hCG 24-48 ώρες μετά τις τελευταίες ενέσεις GONAL-f και lutropin alfa. Συνιστάται η ασθενής να έρθει σε σεξουαλική επαφή την ίδια ημέρα και την επομένη της χορήγησης hCG. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει IUI.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσεως μπορεί να ληφθεί υπόψη καθότι η απουσία ουσιών με ωχρινοτρόπο δραστηριότητα (LH/hCG) μετά την ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει πρόιμη ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου.

Εάν παρατηρηθεί υπερβολική ανταπόκριση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ανασταλεί η χορήγηση hCG. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει πάλι τον επόμενο κύκλο με δόση FSH χαμηλότερη από εκείνη στον προηγούμενο κύκλο.

Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό

Το GONAL-f θα πρέπει να χορηγείται σε μία δόση των 150 IU τρεις φορές την εβδομάδα, ταυτόχρονα με hCG, για ένα διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών. Εάν δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς μετά το πέρας αυτής της περιόδου, η συνδυασμένη θεραπεία θα μπορούσε να συνεχισθεί η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι θεραπεία τουλάχιστον 18 μηνών είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί σπερματογένεση.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του GONAL-f στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GONAL-f δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και φαρμακοκινητική του GONAL-f δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του GONAL-f στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το GONAL-f προορίζεται για υποδόρια χορήγηση. Η πρώτη ένεση του GONAL-f θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό άμεση ιατρική επίβλεψη. Η αυτοχορήγηση του GONAL-f θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ενήμερους και πρόθυμους ασθενείς, επαρκώς εκπαιδευμένους και με άμεση πρόσβαση σε συμβουλευτική υποστήριξη ειδικού.

Καθώς το GONAL-f σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με φυσίγγιο πολλαπλών δόσεων προορίζεται για περισσότερες από μία ενέσεις, πρέπει να δίνονται ξεκάθαρες οδηγίες στους ασθενείς με σκοπό να αποφευχθεί εσφαλμένη χρήση της συσκευασίας πολλαπλών δόσεων.

Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση με τη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, βλέπε παράγραφο 6.6 και τις «Οδηγίες Χρήσης».

4.3 Αντενδείξεις

- υπερευαισθησία στη δραστική ουσία θυλακιοτροπίνη άλφα, στην FSH ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- όγκοι στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση
- σε διόγκωση ωοθηκών ή ωοθηκική κύστη μη οφειλόμενη στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σε γυναικολογικές αιμορραγίες άγνωστης αιτιολογίας
- σε καρκίνωμα ωοθήκης, μήτρας ή μαστού.

Το GONAL-f αντενδείκνυται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί επιτυχής απόκριση όπως:

- πρωτοπαθής ωοθηκική ανεπάρκεια
- δυσπλασίες των γεννητικών οργάνων ασύμβατες με κύηση
- ινομώματα της μήτρας ασύμβατα με εγκυμοσύνη.
- πρωτοπαθής ανεπάρκεια όρχεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το GONAL-f είναι μια ισχυρή γοναδοτρόπος ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ιατρούς που είναι πλήρως εξοικειωμένοι με τα προβλήματα και το χειρισμό της υπογονιμότητας.

Η θεραπεία με γοναδοτροπίνη απαιτεί μια συγκεκριμένη χρονική ενασχόληση από τους ιατρούς και το βοηθητικό προσωπικό υγείας όπως και την ύπαρξη των καταλλήλων οργάνων παρακολούθησης. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του GONAL-f στις γυναίκες απαιτεί την παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης μόνο με υπερήχους, ή κατά προτίμηση σε συνδυασμό με την τακτική

μέτρηση των επιπέδων οιστραδιόλης του ορού. Μπορεί να υπάρξει κάποιου βαθμού μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών σε σχέση με την ανταπόκριση στη χορήγηση FSH, με ανεπαρκή ανταπόκριση στην FSH σε ορισμένες ασθενείς και υπερβολική ανταπόκριση σε άλλες. Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε σχέση με το σκοπό της θεραπείας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Πορφυρία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με GONAL-f, ασθενείς με πορφυρία ή με οικογενειακό ιστορικό πορφυρίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδεχομένως να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας σε επιδείνωση ή πρώτη εκδήλωση αυτής της κατάστασης.

Θεραπεία στις γυναίκες

Πριν την έναρξη της θεραπείας, η υπογονιμότητα του ζεύγους θα πρέπει να έχει αξιολογηθεί και να έχουν εκτιμηθεί οι πιθανές αντενδείξεις για κύηση. Ειδικότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν για υποθυρεοειδισμό, φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπερπρολακτιναιμία και πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη εξειδικευμένη αγωγή.

Ασθενείς που υφίστανται διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων είτε ως θεραπεία υπογονιμότητας οφειλόμενης σε ανωορρηξία είτε ως θεραπείες ART, μπορεί να παρουσιάσουν υπερδιόγκωση ωοθηκών ή ανάπτυξη υπερδιέγερσης. Η τήρηση της προτεινόμενης δόσης και του προτεινόμενου τρόπου χορήγησης του GONAL-f καθώς επίσης και η στενή παρακολούθηση της θεραπείας θα ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Για την ακριβή κατανόηση των δεικτών της ανάπτυξης και ωρίμανσης των θυλακίων, ο ιατρός θα πρέπει να είναι έμπειρος στην ερμηνεία των σχετικών εξετάσεων.

Σε κλινικές μελέτες, αποδείχθηκε ότι το GONAL-f αυξάνει την ευαισθησία των ωοθηκών όταν χορηγείται με lutropin alfa. Εάν θεωρηθεί αναγκαία μια αύξηση της δόσης της FSH, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά προτίμηση σε διαστήματα 7-14 ημερών καθώς επίσης και σε προσαυξήσεις των 37,5-75 IU.

Δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση των GONAL-f/LH έναντι της ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG). Η αναδρομική σύγκριση με παλαιότερα στοιχεία υποδεικνύει ότι το ποσοστό ωορρηξιών που παρατηρείται με GONAL-f/LH είναι παρεμφερές με αυτό που λαμβάνεται με hMG.

Σύνδρομο Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών (OHSS)

Κάποια διόγκωση των ωοθηκών είναι μια προβλεπόμενη επίδραση της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης. Παρατηρείται πιο συχνά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και συνήθως υποχωρεί χωρίς θεραπεία.

Διαφορετικά από την απλή διόγκωση των ωοθηκών, το OHSS είναι μια κατάσταση που μπορεί να εμφανισθεί με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας. Χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες διογκωμένες ωοθήκες, υψηλά επίπεδα στεροειδών του φύλου στον ορό και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση υγρών στο περιτόναιο, στον πλευριτικό χώρο και σπανίως στις περικαρδιακές κοιλότητες.

Η ακόλουθη συμπτωματολογία μπορεί να παρατηρηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις OHSS: κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διόγκωση, υπερβολική διόγκωση των ωοθηκών, αύξηση του σωματικού βάρους, δύσπνοια, ολιγουρία και γαστρεντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια. Η κλινική εξέταση μπορεί να δείξει υποογκοαιμία, αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασκίτη, αιμοπεριτόναιο, πλευριτικές διηθήσεις, υδροθώρακα ή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Πολύ σπάνια, το OHSS σοβαρού βαθμού μπορεί να περιπλεχθεί από συστροφή ωοθηκών ή θρομβοεμβολικά επεισόδια όπως πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του OHSS συμπεριλαμβάνουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υψηλά απόλυτα ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης ορού (π.χ. > 900 pg/ml ή > 3.300 pmol/l στην ανωορρηξία, > 3.000 pg/ml ή > 11.000 pmol/l στις ART), μεγάλο αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων στις ωοθήκες (π.χ. > 3 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 14 mm στην ανωορρηξία, \geq 20 ωοθυλάκια με διάμετρο \geq 12 mm στις ART).

Η τήρηση της συνιστώμενης δόσης και του πρωτοκόλλου χορήγησης του GONAL-f μπορεί να περιορίσει στο ελάχιστο τον κίνδυνο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση των κύκλων διέγερσης μέσω υπερηχογραφήματος, όπως επίσης μετρήσεις της οιστραδιόλης για την πρόωμη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να προτείνουν πως η hCG παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο να προκαλέσει OHSS και ότι το σύνδρομο μπορεί να είναι πιο σοβαρό και παρατεταμένο εάν συμβεί κύηση. Επομένως, όταν εμφανίζονται σημεία ωοθηκικής υπερδιέγερσης όπως επίπεδο οιστραδιόλης ορού > 5.500 pg/ml ή > 20.200 pmol/l ή/και \geq 40 ωοθυλάκια συνολικά, προτείνεται να μη χορηγείται hCG και να συνιστάται στην ασθενή η αποφυγή συνουσίας ή η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων φραγμού για 4 τουλάχιστον ημέρες. Το OHSS μπορεί να επιδεινωθεί ταχέως (εντός 24 ωρών) ή κατά τη διάρκεια μερικών ημερών σε βαρεία ιατρική κατάσταση. Αυτό εμφανίζεται συχνότερα μετά της διακοπή της ορμονικής θεραπείας και φθάνει στη μέγιστη σοβαρότητα σε περίπου επτά έως δέκα ημέρες μετά τη θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση hCG.

Στην ART η αναρρόφηση των ωοθυλακίων πριν την ωορρηξία μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της υπερδιέγερσης.

Το OSHH ήπιου ή μέτριου βαθμού συνήθως υφίεται αυτόματα. Εάν συμβεί OHSS σοβαρού βαθμού, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με γοναδοτροπίνες εφόσον συνεχίζεται και η ασθενής να εισαχθεί σε νοσοκομείο και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Πολύδυμη κύηση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαγωγή ωορρηξίας, η συχνότητα πολύδυμης κύησης είναι αυξημένη σε σύγκριση με τη φυσιολογική σύλληψη. Η πλειοψηφία των πολυδύμων κυήσεων είναι δίδυμες. Η πολύδυμη κύηση, ιδιαίτερα εκείνη υψηλής κατάταξης, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων τόσο κατά τη μητρική όσο και στην περιγεννητική περίοδο.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος πολυδύμου κυήσεως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ωοθηκών.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες ART, ο κίνδυνος της πολύδυμης κυήσεως σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό και την ποιότητα των μεταφερόμενων εμβρύων καθώς και την ηλικία της ασθενούς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο πολυδύμου κυήσεως πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Απώλεια κύησης

Η συχνότητα της απώλειας κύησης με αποβολή ή αυτόματη έκτρωση είναι υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διέγερση ωοθυλακικής ανάπτυξης για επαγωγή της ωορρηξίας ή ART απ' ό,τι μετά από φυσιολογική σύλληψη.

Έκτοπη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό νόσου των σαλπίνγων βρίσκονται σε κίνδυνο έκτοπης κυήσεως είτε εάν η κύηση έχει επιτευχθεί με αυτόματη σύλληψη ή κατόπιν θεραπείας υπογονιμότητας. Έχει αναφερθεί

πως ο επιπολασμός της έκτοπης κύησης μετά από ART είναι υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

Νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος

Υπάρχουν ανακοινώσεις για νεοπλασίες των ωοθηκών και άλλες νεοπλασίες του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθεις και μη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί εάν οι γοναδοτροπίνες αυξάνουν ή όχι τον κίνδυνο των όγκων αυτών σε γυναίκες με υπογονιμότητα.

Συγγενείς δυσμορφίες

Ο επιπολασμός των συγγενών δυσμορφιών μετά από ART μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερος απ' ό,τι στη φυσιολογική σύλληψη. Αυτό πιστεύεται πως οφείλεται σε διαφορές στα χαρακτηριστικά των γονέων (π.χ. ηλικία μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και τις πολύδυμες κυήσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε γυναίκες με πρόσφατη ή τρέχουσα θρομβοεμβολική νόσο ή γυναίκες όπου γενικά αναγνωρίζονται παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως το προσωπικό τους ή το οικογενειακό τους ιστορικό, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο επιδείνωσης ή εμφάνισης τέτοιου είδους επεισοδίων. Στις γυναίκες αυτές, τα οφέλη της χορήγησης γοναδοτροπινών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων. Σημειώνεται πως η ίδια η κύηση όπως και το OSHH επίσης φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Θεραπεία στους άνδρες

Αυξημένα επίπεδα ενδογενούς FSH είναι ενδεικτικά πρωτοπαθούς ανεπάρκειας όρχεων. Αυτοί οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία GONAL-f/hCG. Το GONAL-f δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν δεν είναι δυνατό να ληφθεί αποτελεσματική ανταπόκριση.

Συνιστάται ανάλυση του σπέρματος 4 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ως μέρος της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το GONAL-f περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση του GONAL-f με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση της ωορρηξίας (π.χ. hCG, κιτρική κλομιφαίνη) μπορεί να ενδυναμώσει την απόκριση του ωοθυλακίου, ενώ η ταυτόχρονη χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών που οδηγούν στην απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να αυξήσει τη δόση του GONAL-f που χρειάζεται για να δημιουργήσει επαρκή ωοθηκική απόκριση. Καμία άλλη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου δεν έχει αναφερθεί για τη θεραπεία με GONAL-f.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση του GONAL-f κατά την κύηση. Τα δεδομένα από σχετικά μικρό αριθμό εκθέσεων κατά την κύηση (λιγότερο από 300 αποτελέσματα κυήσεων) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτυριών ή τοξικότητα στο έμβρυο/νεογνό από τη χρήση της θυλακιοτροπίνης άλφα.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3). Τα κλινικά στοιχεία δεν επαρκούν για να αποκλεισθεί η επίδραση τερατογένεσης του GONAL-f σε περίπτωση έκθεσης κατά την κύηση.

Θηλασμός

Το GONAL-f δεν ενδείκνυται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Το GONAL-f ενδείκνυται για χρήση στην υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.1).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Αναμένεται ότι το GONAL-f δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι κεφαλαλγία, κύστεις ωοθηκών και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης).

Αναφέρθηκε συχνά ήπιοι έως μέτριου βαθμού σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) και πρέπει να θεωρηθεί εγγενής κίνδυνος της διαδικασίας διέγερσης. Σοβαρού βαθμού OHSS είναι όχι συχνό (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστεί θρομβοεμβολισμός, συνήθως σχετιζόμενος με σοβαρού βαθμού OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για την ορολογία συχνότητας που θα χρησιμοποιηθεί εις το εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Θεραπεία στις γυναίκες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: Θρομβοεμβολισμός, συνήθως σχετιζόμενος με σοβαρού βαθμού OHSS (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακό πρήξιμο, κοιλιακή δυσφορία, ναυτία, έμετος, διάρροια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: Κύστεις ωθηκών
Συχνές: Ήπιου έως μέτριου βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας)
Όχι συχνές: Σοβαρού βαθμού OHSS (συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης συμπτωματολογίας) (βλ. παράγραφο 4.4)
Σπάνιες: Επιπλοκή σοβαρού βαθμού OHSS

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Θεραπεία στους άνδρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: Ήπιες έως σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων και σοκ

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες: Παρόξυνση ή επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Ακμή

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Γυναικομαστία, Κιρσοκήλη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Αντιδράσεις του σημείου της ένεσης (π.χ. άλγος, ερυθρότητα, μώλωπας, οίδημα ή/και ερεθισμός στο σημείο της ένεσης)

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αύξηση βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Τα αποτελέσματα της υπερδοσολογίας του GONAL-f είναι άγνωστα, παρόλο που είναι ενδεχόμενο να εμφανιστεί OHSS (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες του φύλου και ρυθμιστές του γεννητικού συστήματος, γοναδοτροπίνες, κωδικός ATC: G03GA05.

Στις γυναίκες η πιο σημαντική επίδραση που προέρχεται από την παρεντερική χορήγηση της FSH είναι η ανάπτυξη ωρίμων ωοθυλακίων Graaf. Στις γυναίκες με ανωορρηξία, στόχος της θεραπείας με GONAL-f είναι η ανάπτυξη ενός ώριμου θυλακίου Graaf από το οποίο θα απελευθερωθεί το ωάριο μετά τη χορήγηση hCG.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στις γυναίκες

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με βαρεία ανεπάρκεια σε FSH και LH, προσδιορίστηκαν με επίπεδα ορού της ενδογενούς LH < 1,2 IU/l όπως αυτή μετρήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο. Εντούτοις, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι υπάρχει μεταβλητότητα στις μετρήσεις LH που γίνονται σε διαφορετικά εργαστήρια.

Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της r-hFSH (θυλακιοτροπίνη άλφα) και FSH προερχόμενης από ούρα σε ART (βλ. παρακάτω πίνακα) και σε επαγωγή ωορρηξίας, το GONAL-f ήταν πιο ισχυρό από την FSH προερχόμενη από ούρα αναφορικά με τη χαμηλότερη συνολική δόση και τη μικρότερη περίοδο θεραπείας που χρειάστηκε για την πρόκληση της ωρίμανσης του ωοθυλακίου.

Σε ART, το GONAL-f σε μία χαμηλότερη συνολική δόση και για μικρότερη περίοδο θεραπείας από την FSH προερχόμενη από ούρα, είχε σαν αποτέλεσμα την λήψη μεγαλύτερου αριθμού ωοκυττάρων σε σχέση με την FSH προερχόμενη από ούρα.

Πίνακας: Αποτελέσματα της μελέτης GF 8407 (τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του GONAL-f με την FSH των ούρων σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)

	GONAL-f (n = 130)	FSH των ούρων (n = 116)
Αριθμός ληφθέντων ωοκυττάρων	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Απαιτούμενες ημέρες για τη διέγερση με FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Συνολική απαιτούμενη δόση της FSH (αριθμός φυσίγγων FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Ανάγκη αύξησης της δόσης (%)	56,2	85,3

Οι διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) για όλα τα κριτήρια που παρατίθενται.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους άνδρες

Το GONAL-f χορηγούμενο ταυτόχρονα με hCG για διάστημα τουλάχιστον 4 μηνών προκαλεί σπερματογένεση σε άνδρες με ανεπάρκεια σε FSH.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα κατανέμεται στο υγρό του εξωκυττάρου χώρου με έναν αρχικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες και απομακρύνεται από το σώμα με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 ημέρα. Ο σταθερός όγκος κατανομής και η συνολική κάθαρση είναι 10 l και 0,6 l/ώρα αντίστοιχα. Το 1/8 της χορηγούμενης δόσης θυλακιοτροπίνης άλφα αποβάλλεται από τα ούρα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η θυλακιοτροπίνη άλφα τριπλασιάζεται αθροιστικά φτάνοντας σε σταθερό ρυθμό μέσα σε 3-4 μέρες. Σε γυναίκες που η ενδογενής έκκριση γοναδοτροπινών είναι περιορισμένη, η θυλακιοτροπίνη άλφα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει αποτελεσματικά την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και την στεροειδογένεση, παρά τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της LH.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας, επιπρόσθετα σε ό,τι έχει ήδη αναφερθεί σε άλλα τμήματα αυτής της ΠΧΠ.

Αναφέρθηκε μειωμένη γονιμότητα σε επίμυες που έλαβαν φαρμακευτικές δόσεις θυλακιοτροπίνης άλφα (≥ 40 IU/Kg/ημέρα) για μεγάλες περιόδους, λόγω μειωμένης ικανότητας σύλληψης.

Σε υψηλές δόσεις (≥ 5 IU/kg/ημέρα) η θυλακιοτροπίνη άλφα προκάλεσε μείωση στον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων χωρίς να υπάρξει τερατογένεση και δυστοκία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την Εμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) των ούρων. Ωστόσο, αφού το GONAL-f δεν ενδείκνυται στην κύηση, τα στοιχεία αυτά είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολοξαμερές 188
Σακχαρόζη
Μεθειονίνη
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό
μ-κρεσόλη
Φωσφορικό οξύ, συμπυκνωμένο
Νατρίου υδροξείδιο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μόλις ανοιχτεί, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για 28 ημέρες το μέγιστο σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Ο ασθενής πρέπει να αναγράψει επάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GONAL-f την ημέρα της πρώτης χρήσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από το άνοιγμα και εντός της διάρκειας ζωής του, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου, χωρίς να ψυχθεί ξανά, για έως 3 μήνες και σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C. Το προϊόν πρέπει να απορριφθεί εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μετά τους 3 μήνες.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Για συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,5 ml ενέσιμου διαλύματος σε φυσίγγιο των 3 ml (γυαλί τύπου I), με επιστόμιο εμβόλου (αλοβουτυλικό ελαστικό) και ένα πτυσσόμενο πώμα από αλουμίνιο με μαύρο ελαστικό στόμιο.

Συσκευασία της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα και 20 βελόνων για να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση με την πένα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Βλ. τις «Οδηγίες Χρήσης».

Το διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται εάν περιέχει σωματίδια ή δεν είναι διαυγές.

Κάθε διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται όχι αργότερα από 28 μέρες μετά την πρώτη χρήση.

Το GONAL-f 900 IU/1,5 ml (66 μικρογραμμάρια/1,5 ml) δεν είναι σχεδιασμένο, να επιτρέπει στο φυσίγγιο να αποσπάται ή να απομακρύνεται.

Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες βελόνες αμέσως μετά την ένεση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/95/001/035

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 1995

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2010.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2011

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>