

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ГОНАЛ-ф[®]
(GONAL-f[®])

Склад:

діюча речовина: 1 флакон з порошком містить 75 МО фолітропіну альфа (рекомбінантного людського фолікулоstimулюючого гормона – р-лФСГ), що еквівалентні 5,5 мкг;

допоміжні речовини: сахароза, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію дигідрофосфат моногідрат, метіонін, полісорбат 20, кислота фосфорна концентрована, натрію гідроксид;

розчинник: 1 попередньо заповнений шприц з розчинником містить 1 мл води для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Гонадотропіни. Код АТС G03G A05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників – СПКЯ) у жінок, які виявилися нечутливими до лікування кломіфеном цитратом.
- Стимуляція розвитку множинних фолікулів у пацієток при проведенні суперовуляції у рамках допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), таких як запліднення *in vitro* (IVF), перенесення гамет до фаллопієвої труби (GIFT) і перенесення зиготи до фаллопієвої труби (ZIFT).
- Стимуляція розвитку фолікулів у жінок із тяжкою недостатністю лютеїнізуючого гормона (ЛГ) та фолікулоstimулюючого гормона (ФСГ) (у комбінації з препаратом ЛГ).
- Стимуляція сперматогенезу у чоловіків з уродженим або набутим гіпогонадотропним гіпогонадизмом, одночасно з терапією людським хоріонічним гонадотропіном (лХГ).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до фолітропіну альфа, ФСГ або до будь-яких допоміжних речовин препарату;
- пухлини гіпоталамуса або гіпофіза;
- збільшення яєчників або кісти, не пов'язані з синдромом полікістозних яєчників;
- гінекологічні кровотечі невідомої етіології;
- карциноми яєчників, матки або молочних залоз.

Препарат не можна застосовувати у випадках, якщо неможливо отримати ефективну реакцію на лікування, наприклад при наявності:

- первинної недостатності яєчників;
- вад статевих органів, несумісних з вагітністю;
- фіброїдних пухлин матки, несумісних з вагітністю;
- первинної тестикулярної недостатності.

Спосіб застосування та дози.

Застосування препарату ГОНАЛУ-ф® слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування неплідності.

Добові дози, режим введення та процес моніторингу лікування із застосуванням ГОНАЛУ-ф® не повинні відрізнятися від тих, що застосовуються для препаратів сечового ФСГ. Порівняльні клінічні дослідження показали, що порівняно із сечовим ФСГ застосовують меншу загальну дозу ГОНАЛУ-ф® упродовж коротшого періоду лікування, що дає змогу не лише оптимізувати лікування, але й зменшити ризик небажаної оваріальної гіперстимуляції.

Рекомендується дотримуватись запропонованих початкових доз препарату, наведених нижче.

Для еквівалентних доз монодозових та багатодозових лікарських форм ГОНАЛУ-ф® була показана їхня біоеквівалентність.

Жінки з ановуляцією, включаючи СПКЯ

ГОНАЛУ-ф® призначають у вигляді курсу щоденних ін'єкцій. У пацієток з менструаціями лікування слід розпочинати впродовж перших 7 днів менструального циклу.

Зазвичай застосовуваний режим лікування розпочинається із введення 75-150 МО ФСГ щоденно. У разі необхідності для отримання адекватної, але не надмірної реакції дозу препарату можна збільшувати на 37,5 (краще) або на 75 МО з 7- або (краще) 14-денними інтервалами. Лікування має бути адаптованим до індивідуальної реакції пацієнтки, яка оцінюється за результатами ультразвукового дослідження розміру фолікула та (або) визначення рівня секреції естрогенів. Максимальна добова доза препарату зазвичай не перевищує 225 МО ФСГ. Якщо пацієнтка протягом 4 тижнів не реагує на лікування належним чином, цей лікувальний цикл припиняють, проводять додаткове обстеження пацієнтки і повторно розпочинають лікування з більшої, ніж у попередньому циклі, початкової дози препарату.

Коли досягнуто оптимальної реакції, протягом 24-48 годин після останньої ін'єкції ГОНАЛУ-ф® одноразово вводять 250 мкг рекомбінантного лХГ (р-лХГ) або 5000-10000 МО лХГ. Пацієнтці рекомендується цього та наступного після введення лХГ дня мати статеві зносини. Альтернативно можна провести внутрішньоматкове запліднення.

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення лХГ (див. розділ «Особливості застосування»). У наступному циклі лікування необхідно розпочинати з дози, нижчої за ту, що застосовували у попередньому циклі.

Стимуляція розвитку множинних фолікулів у жінок при проведенні суперовуляції у рамках ДРТ або запліднення in vitro

Режим лікування, який зазвичай застосовують для суперовуляції, полягає у введенні 150-225 МО ГОНАЛУ-ф® щоденно, починаючи з 2-го або 3-го дня циклу. Лікування продовжують до досягнення адекватного фолікулярного розвитку (який оцінюється за сироватковим рівнем естрогенів та (або) за даними ультразвукового дослідження). Упродовж лікування дозу препарату підбирають відповідно до реакції пацієнтки, але зазвичай вона не повинна перевищувати 450 МО щоденно. Загалом належний фолікулярний розвиток досягається у середньому на 10-й день лікування (у межах від 5 до 20 днів).

Для індукції остаточного дозрівання фолікулів через 24-48 годин після останньої ін'єкції ГОНАЛУ-ф® вводять разову ін'єкцію 250 мкг р-лХГ або 5000-10000 МО лХГ.

Для пригнічення різкого підйому рівня ендogenous ЛГ та контролю за тонічним рівнем ЛГ зазвичай застосовують пригнічувальну регуляцію агоністами або антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (Гн-РГ). За звичайним протоколом лікування введення ГОНАЛУ-ф® розпочинають приблизно через 2 тижні після початку застосування агоніста і продовжують їх сумісне введення до досягнення належного фолікулярного розвитку. Наприклад після 2 тижнів

лікування агоністом починають вводити по 150-225 МО ГОНАЛУ-ф[®] протягом перших 7 днів, змінюючи надалі цю дозу відповідно до реакції яєчників.

Загальний досвід застосування IVF свідчить, що загалом частота успішного лікування залишається стабільною протягом перших чотирьох спроб і потім поступово знижується.

Жінки з ановуляцією, спричиненою тяжкою недостатністю секреції ЛГ та ФСГ

У жінок із тяжкою недостатністю секреції ЛГ та ФСГ (гіпогонадотропний гіпогонадизм; рівень ендogenous ЛГ у крові < 1,2 МО/л) метою комбінованої терапії із застосуванням ГОНАЛУ-ф[®] та лютропіну альфа є розвиток одного зрілого граафового фолікула, з якого після введення лХГ вивільниться ооцит. ГОНАЛ-ф[®] призначають у вигляді курсу щоденних ін'єкцій одночасно з введенням лютропіну альфа. Оскільки такі пацієнтки страждають на аменорею і мають низьку ендogenous секрецію естрогенів, лікування можна розпочинати у будь-який час.

Рекомендований режим лікування розпочинається із введення 75 МО лютропіну альфа одночасно з 75-150 МО ФСГ щоденно. Лікування потрібно адаптувати до індивідуальної реакції пацієнтки, що оцінюється за рівнем секреції естрогенів та (або) за даними ультразвукового дослідження розміру фолікула.

Якщо вважається за необхідне збільшення дози ФСГ, її найкраще змінювати з 7-14-денними інтервалами на 37,5-75 МО. У рамках одного циклу може бути прийнятним збільшення тривалості стимуляції до 5 тижнів.

Коли досягнуто оптимальної реакції, протягом 24-48 годин після останньої ін'єкції ГОНАЛУ-ф[®] та лютропіну альфа одноразово вводять 250 мкг р-лХГ або 5000-10000 МО лХГ. Пацієнтці рекомендується цього та наступного після введення лХГ дня мати статеві зносини. Альтернативно можна провести внутрішньоматкове запліднення.

Під час лікування слід враховувати необхідність підтримки лютеальної фази, оскільки відсутність речовин з лютеотропною активністю (ЛГ/лХГ) після овуляції може спричинити передчасну недостатність жовтого тіла.

Якщо спостерігається надмірна реакція, лікування необхідно припинити та відмінити введення лХГ. У наступному циклі лікування необхідно розпочати з дози ФСГ, нижчої за ту, що застосовували у попередньому циклі.

Чоловіки з гіпогонадотропним гіпогонадизмом

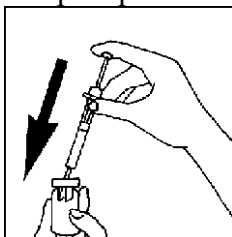
ГОНАЛ-ф[®] застосовують у дозі 150 МО тричі на тиждень одночасно із введенням лХГ протягом щонайменше 4 місяців. Якщо після закінчення цього курсу у пацієнта не спостерігатиметься реакції, комбіноване лікування можна продовжити. Сучасний клінічний досвід свідчить про те, що у разі необхідності для досягнення сперматогенезу лікування можна продовжувати щонайменше протягом 18 місяців.

Якщо Ви вводите ГОНАЛ-ф[®] самостійно, будь ласка, уважно прочитайте та виконуйте нижченаведені інструкції.

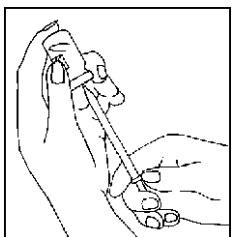
ГОНАЛ-ф[®] призначений для підшкірного введення. Самостійне введення ГОНАЛУ-ф[®] можуть проводити лише належним чином навчені пацієнти, які у разі необхідності мають можливість консультиватися з фахівцем. Першу ін'єкцію ГОНАЛУ-ф[®] необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника. Наступну ін'єкцію слід робити у той же час наступного дня, щоразу змінюючи ділянку для введення. Розчин препарату не можна вводити, якщо він непрозорий або містить частинки.

Безпосередньо перед застосуванням порошок слід розвести розчинником, що додається до упаковки. Щоб запобігти введенню великих об'ємів розчину, в 1 мл розчинника можна розводити максимально вміст 3 флаконів препарату.

1. Вимийте руки. Важливо, щоб Ваші руки і все, що Ви будете використовувати, були якомога чистішими.
2. Підготуйте всі необхідні матеріали. На чисту поверхню покладіть один флакон з препаратом, один попередньо заповнений шприц із розчинником, одну голку для приготування розчину, одну тонку голку для підшкірних ін'єкцій, два тампони, просочені спиртом, а також контейнер для використаного скла та голки.
3. Приготуйте розчин для ін'єкцій. Для цього зніміть захисні ковпачки з флакона з препаратом та з попередньо заповненого шприца з розчинником.



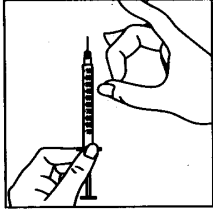
До попередньо заповненого шприца з розчинником приєднайте голку для приготування розчину та повільно введіть увесь розчинник до флакона з порошком. Коловими рухами обережно перемішайте вміст флакона, не виймаючи з нього голку шприца. Не струшуйте флакон.



Після розчинення порошку (яке зазвичай відбувається одразу) перевірте прозорість одержаного розчину та відсутність у ньому будь-яких частинок. Переверніть флакон догори дном і повільно втягніть розчин назад до шприца.

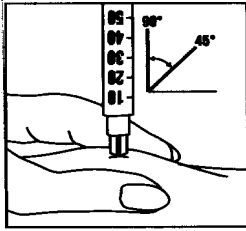
(Якщо Вам призначили введення вмісту кількох флаконів ГОНАЛУ-ф[®], повторно вводьте одержаний розчин до наступних флаконів з порошком доти, поки Ви не розчините вміст призначеної кількості флаконів з порошком. Якщо крім ГОНАЛУ-ф[®] Вам призначили препарат лютропіну альфа, Ви також можете змішувати ці два препарати, що є альтернативою введення кожного препарату окремо. У такому випадку після розчинення порошку лютропіна альфа втягніть розчин назад до шприца і повторно введіть його до флакона з порошком ГОНАЛУ-ф[®]. Після його розчинення втягніть розчин назад до шприца. Перевірте розчин на наявність частинок, як описано вище, та не використовуйте розчин, якщо він непрозорий. В 1 мл розчинника можна розводити максимально вміст трьох флаконів з порошком).

4. Замініть голку на тонку голку для підшкірних ін'єкцій та видаліть зі шприца бульбашки повітря.



Якщо Ви бачите бульбашки повітря у шприці, злегка постукайте по шприцу, тримаючи його догори голкою, поки все повітря не збереться у його верхній частині. Натискуйте на поршень шприца, поки бульбашки повітря не будуть видалені.

- Оразу ж після цього введіть ін'єкцію: Ваш лікар або медична сестра вже порадили Вам, куди робити ін'єкцію (наприклад у живіт або передню частину стегна).



Протріть площу, обрану для ін'єкції, тампоном, просоченим спиртом. Міцно стисніть шкіру та вставте голку під кутом 45-90°. Введіть ін'єкцію під шкіру, як Вас навчили. Не вводьте ін'єкцію безпосередньо до вени. Введіть *увесь* розчин, обережно натискуючи на поршень. Оразу ж вийміть голку та коловими рухами протріть шкіру тампоном, просоченим спиртом.

- Позбавтесь усіх використаних предметів: одразу ж після завершення ін'єкції покладіть усі голки та порожні скляні ємності у контейнер для гострих предметів. Також слід позбутися будь-якого невикористаного розчину.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями, про які повідомляється у зв'язку із застосуванням препарату, є головний біль, кісти яєчників та місцеві реакції у місці введення ін'єкції (наприклад біль, еритема, гематоми, набряк та/або подразнення у місці ін'єкції).

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) легкого або помірного ступеня тяжкості, про який також повідомляється досить часто, є невід'ємним ризиком процедури стимуляції, але випадки тяжкого СГСЯ непоширені.

Дуже рідко можуть траплятися тромбоемболічні ускладнення, які зазвичай пов'язані з тяжкими формами СГСЯ.

Для визначення частоти побічних реакцій використовується така термінологія: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$).

Лікування жінок

Розлади імунної системи

Рідкісні: реакції гіперчутливості від легкого до тяжкого ступеня тяжкості, включаючи анафілактичні реакції та шок.

Розлади нервової системи

Дуже поширені: головний біль.

Судинні розлади

Рідкісні: тромбоемболія, зазвичай пов'язана з тяжким СГСЯ (див. розділ «Особливості застосування»).

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Рідкісні: загострення або погіршення астми.

Шлунково-кишкові розлади

Поширені: абдомінальний біль, відчуття розтягнення та дискомфорту у черевній порожнині, нудота, блювання, діарея.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже поширені: кісти яєчників;

поширені: СГСЯ від легкого до помірного ступеня тяжкості (включаючи супутні симптоми);

непоширені: тяжкий СГСЯ (включаючи супутні симптоми);

поодинокі: ускладнення важкого СГСЯ (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та реакції у місці введення

Дуже поширені: реакції у місці ін'єкції (наприклад біль, еритема, гематоми, набряк та (або) подразнення у місці ін'єкції).

Лікування чоловіків

Розлади імунної системи

Рідкісні: реакції гіперчутливості від легкого до важкого ступеня тяжкості, включаючи анафілактичні реакції та шок.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Рідкісні: загострення або погіршення астми.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Поширені: акне.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз

Поширені: гінекомастія, варикоцеле.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Дуже поширені: реакції у місці ін'єкції (наприклад біль, еритема, гематоми, набряк та (або) подразнення у місці ін'єкції).

Інші

Поширені: збільшення маси тіла.

Передозування.

Прояви передозування ГОНАЛУ-ф[®] невідомі, проте не можна виключати можливості розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, описаного у розділі «Особливості застосування».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Показань до застосування ГОНАЛУ-ф[®] у період вагітності немає. Дані, одержані для невеликої кількості випадків застосування препарату у період вагітності (менше 300 випадків), вказують на відсутність уроджених вад або фето- чи неонатальної токсичності фолітропіну альфа, хоча клінічних даних для виключення тератогенного ефекту ГОНАЛУ-ф[®] недостатньо.

ГОНАЛУ-ф[®] не показаний для застосування у період годування груддю.

Діти.

ГОНАЛУ-ф[®] не застосовується для лікування дітей.

Особливості застосування.

Оскільки ГОНАЛ-ф® проявляє значну гонадотропну активність, яка може спричинити розвиток помірних або виражених побічних реакцій, препарат можуть призначати лише лікарі, добре обізнані з проблемами неплідності та її лікування.

Терапія гонадотропінами потребує певних часових зобов'язань від лікарів та інших медичних працівників, а також відповідної апаратури для моніторингу лікування. Для жінок безпечно та ефективно застосування препарату ГОНАЛ-ф® передбачає регулярний моніторинг оваріальної реакції за допомогою ультразвукового дослідження, переважно з одночасним визначенням сироваткового рівня естрадіолу. Реакція пацієнтів на введення ФСГ має індивідуальний характер, причому деякі пацієнти реагують на ФСГ дуже слабо. Для лікування як жінок, так і чоловіків потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу препарату відповідно до мети лікування.

Пацієнти з порфірією

У пацієнтів з порфірією або з випадками порфірії у сім'ї ГОНАЛ-ф® слід застосовувати під ретельним медичним наглядом. При перших ознаках розвитку цього стану або при його погіршенні лікування слід відмінити.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з нирковою або печінковою недостатністю

У пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю безпечність та ефективність ГОНАЛУ-ф® не були встановлені.

ГОНАЛ-ф® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тобто він практично не містить натрію.

Лікування жінок

Перед початком лікування неплідному подружжю необхідно пройти обстеження для виявлення існуючих та ймовірних протипоказань для вагітності. Зокрема, пацієнтів слід обстежити на наявність гіпотиреозу, недостатності надниркових залоз, гіперпролактинемії та призначити їм відповідне специфічне лікування.

При проведенні стимуляції росту фолікулів у рамках лікування ановуляторної неплідності або процедур ДРТ у пацієнок може спостерігатися збільшення яєчників або розвиток гіперстимуляції. Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення препарату ГОНАЛ-ф®, а також ретельний моніторинг терапії зменшать частоту подібних явищ. Точна інтерпретація показників фолікулярного розвитку та дозрівання потребує залучення фахівця, який має досвід тлумачення відповідних тестів.

У клінічних дослідженнях було показано посилення чутливості яєчників до дії препарату ГОНАЛ-ф® при одночасному введенні лютропіну альфа. Якщо вважається за необхідне збільшення дози ФСГ, її найкраще змінювати з 7-14-денними інтервалами на 37,5-75 МО. Безпосереднього порівняння застосування ГОНАЛУ-ф®/ЛГ та людського менопаузального гонадотропіну (лМГ) не проводилось. Порівняння з літературними даними дає можливість припустити, що частота овуляцій, отримана при застосуванні ГОНАЛУ-ф®/ЛГ, подібна до частоти, отриманої для лМГ.

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГСЯ)

Очікуваним наслідком контрольованої оваріальної стимуляції є певне збільшення розмірів яєчників. Це явище, яке найбільш поширене серед жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, зазвичай минає без відповідного лікування.

На відміну від неускладненого збільшення яєчників, СГСЯ – це синдром, який проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Він включає помітне збільшення яєчників, високі сироваткові

рівні статевих стероїдів та зростання судинної проникності, яке може призвести до накопичення рідини у черевній, плевральній та зрідка у перикардальній порожнинах.

У тяжких випадках СГСЯ може спостерігатись така симптоматика: біль і відчуття розтягнення у черевній порожнині, значне збільшення яєчників, збільшення маси тіла, задишка, олігурія та шлунково-кишкові симптоми, включаючи нудоту, блювання та діарею. При клінічному обстеженні можуть бути виявлені гіповолемія, гемоконцентрація, електролітний дисбаланс, асцит, гемоперитонеум, плевральні виливи, гідроторакс та гостра легенева недостатність. У дуже поодиноких випадках тяжкий СГСЯ може бути ускладнений перекручуванням яєчників та тромбоемболічними ускладненнями, такими як емболія легеневої артерії, ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

Незалежні фактори ризику розвитку СГСЯ включають синдром полікістозних яєчників, високі абсолютні або швидко зростаючі сироваткові рівні естрадіолу (наприклад >900 пг/мл або >3300 пмоль/л при ановуляції; > 3000 пг/мл або > 11000 пмоль/л при ДРТ) та велику кількість зростаючих фолікулів (наприклад > 3 фолікулів діаметром ≥ 14 мм при ановуляції; ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм при ДРТ).

Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення ГОНАЛУ-ф[®] може мінімізувати ризик розвитку оваріальної гіперстимуляції. Для раннього встановлення відповідних факторів ризику рекомендується проводити моніторинг циклів стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження та визначення рівня естрадіолу.

Відомо, що ЛХГ відіграє ключову роль в ініціації СГСЯ, і що цей синдром може ставати тяжчим та тривалішим при настанні вагітності. Тому при наявності ознак оваріальної гіперстимуляції, таких як сироваткові рівні естрадіолу > 5500 пг/мл або > 20200 пмоль/л та розвиток понад 40 фолікулів загалом, рекомендується відмінити введення ЛХГ та порадити пацієнтці утриматись від статевих зносин або застосовувати бар'єрні засоби контрацепції упродовж щонайменше 4 днів. СГСЯ може швидко прогресувати (у межах 24 годин) і протягом кількох днів стати серйозним медичним ускладненням. Найчастіше він спостерігається після припинення гормонального лікування і досягає максимальної частоти приблизно на 7-10-й дні після завершення лікування. Отже, після введення ЛХГ пацієнтки повинні перебувати під медичним наглядом щонайменше протягом 2 тижнів.

При застосуванні ДРТ частоту розвитку гіперстимуляції може зменшити аспірація всіх фолікулів до овуляції.

Зазвичай легкі або помірні форми СГСЯ минають спонтанно. Якщо спостерігається тяжка форма СГСЯ, лікування гонадотропінами необхідно припинити, якщо воно ще продовжується, пацієнтку слід госпіталізувати та розпочати відповідну терапію СГСЯ.

Багатоплідна вагітність

Багатоплідна вагітність, особливо вищого порядку, несе підвищений ризик несприятливого результату пологів і перинатального періоду.

При індукції овуляції із застосуванням ГОНАЛУ-ф[®] частота багатоплідних вагітностей вища, ніж при природному заплідненні. Більшість множинних запліднень представлена двійнями. Для зниження ризику багатоплідної вагітності рекомендується ретельно контролювати оваріальну реакцію.

При проведенні процедур ДРТ ризик багатоплідної вагітності пов'язаний головним чином з кількістю пересаджених ембріонів, їхньою якістю та віком пацієнтки.

Пацієнтку необхідно поінформувати про потенційний ризик багатоплідної вагітності до початку лікування.

Переривання вагітності

У пацієнток при проведенні стимуляції росту фолікулів для індукції овуляції або ДРТ частота випадків переривання вагітності внаслідок викидня або спонтанного абортів вища, ніж у загальній популяції.

Позаматкова вагітність

Жінки із захворюваннями труб в анамнезі мають ризик позаматкової вагітності незалежно від того, чи вона настала внаслідок спонтанного запліднення, чи лікування неплідності. Повідомлялося, що поширеність позаматкової вагітності після проведення ДРТ вища, ніж у загальній популяції.

Новоутворення репродуктивної системи

Є повідомлення про розвиток як доброякісних, так і злоякісних новоутворень в яєчниках та інших органах репродуктивної системи жінок, які для лікування неплідності застосовували кілька лікарських препаратів. Ще не з'ясовано, чи збільшує лікування гонадотропінами початковий ризик розвитку таких пухлин у неплідних жінок.

Уроджені вади

Поширеність уроджених вад після проведення ДРТ може бути трохи вищою, ніж після спонтанного запліднення, хоча ще не з'ясовано, чи це пов'язано із причинами, що зумовили неплідність, чи власне з процедурами ДРТ. При проведенні клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду не було одержано доказів того, що гонадотропіни збільшують ризик появи вроджених вад.

Тромбоемболічні явища

У жінок, для яких загалом встановлені фактори ризику розвитку тромбоемболічних явищ, такі як індивідуальні або сімейні випадки, а також у жінок з існуючими або нещодавніми тромбоемболічними захворюваннями лікування гонадотропінами може призвести до подальшого підвищення такого ризику. У таких жінок необхідно оцінити перевагу застосування гонадотропінів над ризиком розвитку подібних явищ. Проте слід відзначити, що власне вагітність та СГСЯ збільшують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Лікування чоловіків

Підвищення ендогенних рівнів ФСГ у пацієнтів є показником первинної тестикулярної недостатності. Такі пацієнти нечутливі до терапії препаратами ГОНАЛ-ф[®]/ЛХГ. ГОНАЛ-ф[®] не слід застосовувати у тих випадках, коли неможливо отримати ефективну реакцію на лікування. Для оцінки реакції на лікування рекомендується проводити аналіз сім'яної рідини через 4-6 місяців від початку лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Очікується, що ГОНАЛ-ф[®] не впливає або майже не впливає на здатність пацієнтів керувати автомобілем та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату ГОНАЛ-ф[®] з іншими препаратами, які застосовуються для стимуляції овуляції (наприклад ЛХГ, кломіфену цитрат), може посилювати фолікулярну реакцію, тоді як сумісне застосування з агоністами або антагоністами Гн-РГ, що індукують десенсибілізацію гіпофіза, може призвести до збільшення дозування ГОНАЛУ-ф[®], необхідного для досягнення адекватної оваріальної реакції. Про жодні інші клінічно значущі лікарські взаємодії під час терапії ГОНАЛОМ-ф[®] не повідомлялося.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ГОНАЛ-ф[®] – це препарат фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), одержаного за допомогою методів генної інженерії з клітин яєчника китайського хом'яка. У жінок важливішим ефектом парентерального введення ФСГ є розвиток зрілих граафових фолікулів.

У клінічних дослідженнях пацієнтки з тяжкою недостатністю ФСГ та ЛГ визначалися за сироватковим рівнем ендogenous ЛГ < 1,2 МО/л, проте слід взяти до уваги, що рівень ЛГ, вимірний у різних лабораторіях, може відрізнятись.

У порівняльних клінічних дослідженнях при проведенні ДРТ та індукції овуляції ГОНАЛ-ф[®] виявився ефективнішим, ніж сечовий ФСГ, що виражалось у нижчій загальній дозі і коротшому періоді лікування, необхідних для індукції фолікулярного дозрівання. При проведенні ДРТ застосування нижчих доз ГОНАЛУ-ф[®] упродовж коротшого періоду лікування дало змогу отримати більшу кількість ооцитів та ембріонів, що поділилися на 2-й день запліднення, порівняно із сечовим ФСГ. При індукції овуляції застосування ГОНАЛУ-ф[®] дозволило досягти меншої частоти відміни циклів унаслідок неефективності терапії порівняно із сечовим ФСГ.

Результати дослідження GF 8407 – рандомізованого дослідження з дизайном паралельних груп, в якому порівнювались ефективність та безпечність застосування ГОНАЛУ-ф[®] та сечового ФСГ у рамках ДРТ

	ГОНАЛ-ф [®] (n = 130)	Сечовий ФСГ (n = 116)
Кількість одержаних ооцитів	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Тривалість стимуляції, днів	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Загальна необхідна доза ФСГ (кількість ампул по 75 МО ФСГ)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Необхідність збільшення дози (%)	56,2	85,3

За усіма переліченими критеріями різниця між двома групами була статистично значущою (p < 0,05).

Сумісне застосування ГОНАЛУ-ф[®] та ЛХГ протягом щонайменше 4 місяців призводить до індукування сперматогенезу у чоловіків з недостатністю ФСГ.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення фолітропін альфа розподіляється до міжклітинної рідини з початковим періодом напіввиведення, що становить майже 2 години, і виводиться з організму з кінцевим періодом напіввиведення, що становить приблизно добу. Рівноважний об'єм розподілу та загальний кліренс становлять 10 л та 0,6 л/годину відповідно. Одна восьма дози фолітропіну альфа виводиться з сечею.

Після підшкірного введення абсолютна біодоступність фолітропіну альфа становить приблизно 70 %. Багаторазове введення призводить до збільшення його кумуляції втричі з досягненням рівноважного стану впродовж 3-4 днів. Було показано, що у жінок з пригніченою ендogenous секрецією гонадотропінів фолітропін альфа ефективно стимулює розвиток фолікулів і стероїдогенез, незважаючи на низькі рівні ЛГ, які перебувають поза межею вимірювання.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою білий ліофілізат у вигляді пелети; розчинник являє собою прозору безбарвну рідину. Значення рН розведеного розчину препарату становить 6,5-7,5.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Для негайного та одноразового застосування після першого відкриття та розведення.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

- Порошок для розчину для ін'єкцій у флаконі № 1 у комплекті з розчинником (1 мл води для ін'єкцій) у попередньо заповненому шприці № 1, голкою для розчинення № 1, голкою для введення № 1 у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у картонній коробці.

- Порошок для розчину для ін'єкцій у флаконах № 5 у комплекті з розчинником (1 мл води для ін'єкцій) у попередньо заповнених шприцах № 5, голками для розчинення № 5, голками для введення № 5 у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурних чарункових упаковки у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Сероно С.А., відділення у м. Обонн/Merck Serono S.A., Succursale d'Aubonne
або
Мерк Сероно С.п.А./Merck Serono S.p.A.

Місцезнаходження. Зон Індустрієль де Л'Урьєтаз, СН-1170 Обонн, Швейцарія/
Zone Industrielle de l'Ouriettaz, СН-1170 Aubonne, Switzerland
або
Via delle Magnolie 15 (р-н Промислова Зона), 70026 Модуньо (Барі), Італія/
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale), 70026 Modugno (Bari), Italy.