

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ГОНАЛ-ф<sup>®</sup>**  
**(GONAL-f<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* фолітропін альфа

(рекомбінантний людський фолікулоstimулюючий гормон – р-лФСГ);

1 мл препарату містить 600 МО фолітропіну альфа, що еквівалентно 44 мкг.

Залежно від упаковки один картридж призначений для введення:

300 МО фолітропіну альфа, що еквівалентно 22 мкг, в 0,5 мл; або

450 МО фолітропіну альфа, що еквівалентно 33 мкг, в 0,75 мл; або

900 МО фолітропіну альфа, що еквівалентно 66 мкг, в 1,5 мл;

*допоміжні речовини:* полоксамер 188, сахароза, метіонін, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію дигідрофосфат моногідрат, м-крезол, кислота фосфорна концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Фармакотерапевтична група.** Гонадотропіни. Фолітропін альфа.

Код АТС G03G A05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників – СПКЯ) у жінок, які виявилися нечутливими до лікування кломіфену 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 гормону (ЛГ) та фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) (у комбінації з препаратом ЛГ).
- Стимуляція сперматогенезу у чоловіків з уродженням або набутим гіпогонадотропним гіпогонадизмом, одночасно з терапією людським хоріонічним гонадотропіном (ЛХГ).

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до фолітропіну альфа, ФСГ або 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, 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 ГОНАЛ-ф® слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування неплідності.

ГОНАЛ-ф® призначений для підшкірного введення. Самостійне введення ГОНАЛУ-ф® можуть проводити лише належним чином навчені пацієнти, які у разі необхідності мають можливість консультуватися з фахівцем. Під час навчання пацієнта самостійно вводити препарат особливу увагу слід приділяти спеціальним інструкціям щодо використання попередньо заповнених ручок для введення. Першу ін'єкцію ГОНАЛУ-ф® необхідно проводити під безпосереднім наглядом медичного працівника.

Добові дози, режим введення та процес моніторингу лікування із застосуванням ГОНАЛУ-ф® не повинні відрізнятись 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 знизити 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***

ГОНАЛ-ф® призначають у вигляді курсу щоденних ін'єкцій. У пацієнок 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 в 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 гіпогонадізм; рівень ендogenous ЛГ у крові < 1,2 МО/л) метою комбінованої терапії із застосуванням ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup> та лютропіну альфа є розвиток одного зрілого граафового фолікула, з якого після введення лХГ вивільниться ооцит. ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup> 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 в 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<sup>®</sup> 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 може бути проведено 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

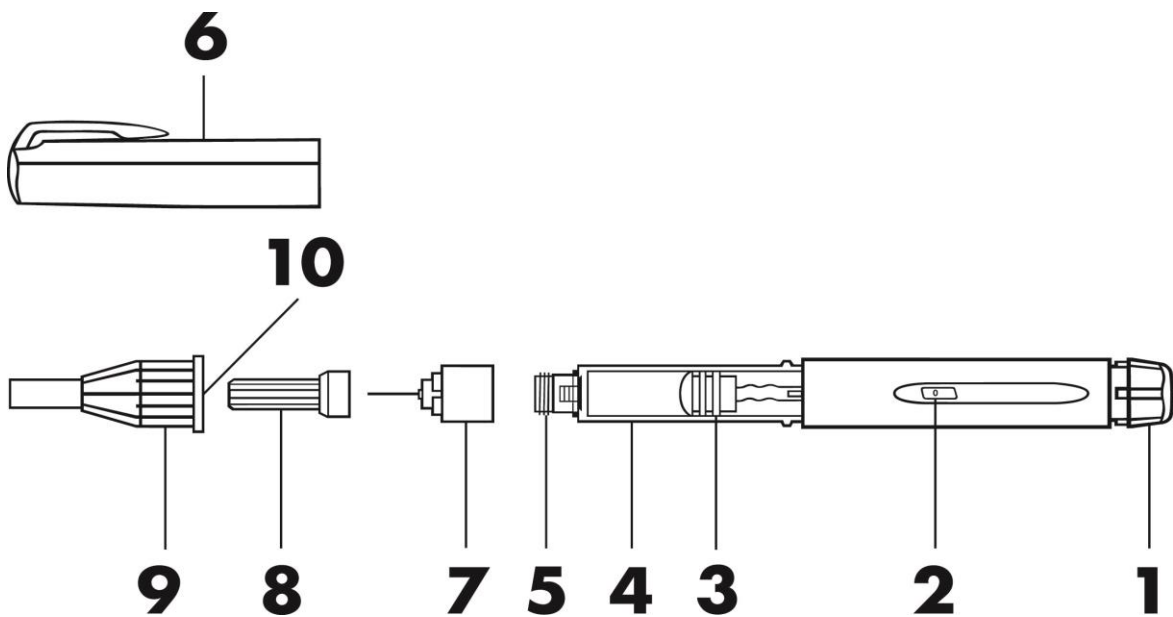
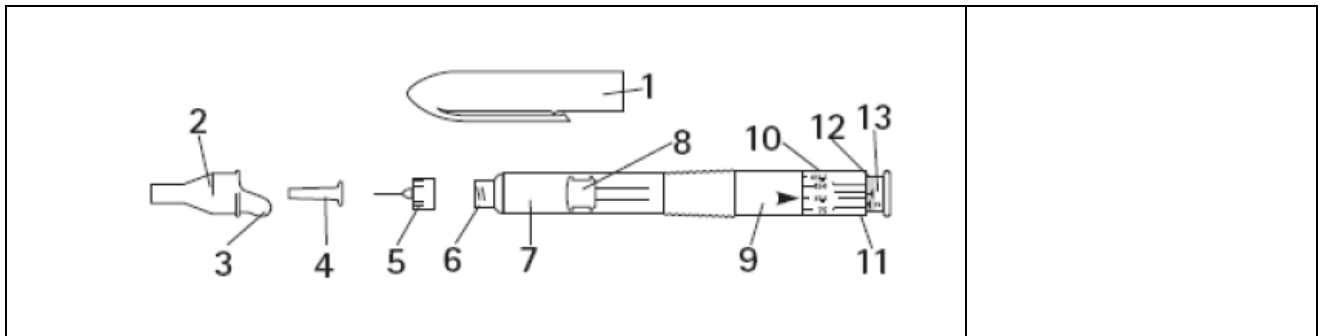
ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> застосовують у дозі 150 МО тричі на тиждень одночасно із введенням ЛХГ протягом щонайменше 4 місяців. Якщо після закінчення цього курсу у пацієнта не спостерігатиметься реакції, комбіноване лікування можна продовжити. Сучасний клінічний досвід свідчить про те, що у разі необхідності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

**Якщо Ви вводите ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> самостійно, будь ласка, уважно прочитайте та виконайте нижченаведені інструкції.**

Індивідуальні попередньо заповнені ручки призначені для використання тільки одним пацієнтом. Багатодозові ручки для введення не призначені для заміни картриджа. Підготуйте попередньо заповнену ручку з ГОНАЛОМ-ф<sup>®</sup> і введіть призначену дозу розчину. Наступну ін'єкцію слід робити у той же час наступного дня, щоразу змінюючи ділянку для введення. Розчин не можна вводити, якщо він непрозорий або містить частинки.

1. Вимийте руки. Важливо, щоб Ваші руки та все, що Ви будете використовувати, були якомога чистішими.
2. На чисту поверхню покладіть все, що Вам знадобиться (два тампони, просочені спиртом, попередньо заповнену ручку з препаратом та голку для ін'єкції).

Ознайомтеся з рисунком.



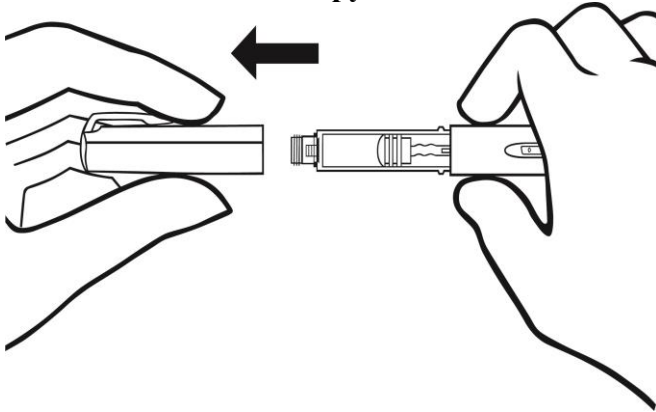
1. Ручка дозатора

6. Ковпачок ручки

- |  |   |
|--|---|
| 2. Дисплей, що вказує дозу                   | 7. Голка, що знімається                 |
| 3. Поршень                                   | 8. Внутрішній ковпачок голки            |
| 4. Резервуар                                 | 9. Зовнішній ковпачок голки             |
| 5. Наконечник з різьбою для приєднання голки | 10. Етикетка контролю першого розкриття |

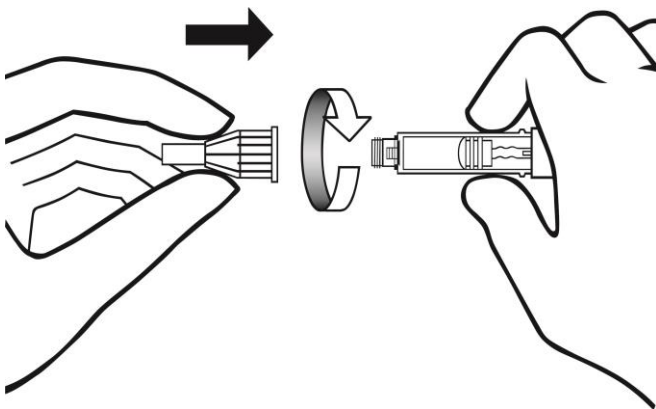
### 3. Підготовка попередньо заповненої ручки з ГОНАЛОМ-ф® до ін'єкції.

#### 3.1. Зніміть ковпачок з ручки.



#### 3.2. Приєднайте голку.

- Візьміть нову голку (використовуйте лише одноразові голки які містяться в упаковці з попередньо заповненою ручкою з ГОНАЛОМ-ф®).
- Перевірте, чи етикетка контролю першого розкриття зовнішнього ковпачка голки наявна та непошкоджена. Якщо етикетка контролю першого розкриття зовнішнього ковпачка голки пошкоджена або відсутня, не використовуйте цю голку, викиньте її та візьміть іншу. Невикористані голки слід утилізувати, не знімаючи з них зовнішній ковпачок.
- Зніміть етикетку контролю першого розкриття.
- Міцно утримуючи зовнішній ковпачок голки, насадіть його на наконечник з різьбою ручки і закрутіть таким чином, щоб ковпачок був надійно зафіксований.



- Зніміть зовнішній ковпачок, залишивши внутрішній ковпачок голки на місці.
- Не викидайте зовнішній ковпачок голки: він буде потрібний для знімання голки з ручки після введення ін'єкції.

### 3.3. Приготуйте попередньо заповнену ручку до першого використання.

- Уважно огляньте резервуар. Якщо резервуар не містить великої бульбашки повітря, ручка готова до використання. Для подальшого використання ручки ГОНАЛ-ф® зверніться до розділу 3.4. «Перевірка кількості розчину, який залишився після останнього використання попередньо заповненої ручки».
- Бульбашка повітря вважається великою, якщо у вертикальному положенні ручки голкою догори повітря повністю заповнює верхню частину резервуара. Якщо попередньо заповнена ручка містить велику бульбашку повітря, її слід видалити. Невеликі бульбашки повітря на внутрішніх стінках резервуара видаляти не потрібно.

#### Видалення великої бульбашки повітря.

- Обережно поверніть ручку дозатора за годинниковою стрілкою таким чином, щоб на дисплеї з'явилась позначка «• 25». Якщо Ви проминули цю позначку, поверніть ручку дозатора назад до позначки «• 25».
- Потім зніміть внутрішній ковпачок голки та тримайте ручку догори голкою.
- Обережно постукайте пальцем по резервуару таким чином, щоб усі повітряні бульбашки піднялися догори до голки. У такому положенні догори голкою повільно натисніть на ручку дозатора, наскільки це можливо.
- На кінці голки повинна з'явитись крапля рідини: це вказує на те, що попередньо заповнена ручка готова до ін'єкції.

### 3.4. Перевірка кількості розчину, який залишився після останнього використання попередньо заповненої ручки.

- Шкала, нанесена на прозорий резервуар, вказує кількість доз ГОНАЛУ-ф® в міжнародних одиницях (МО), що залишилися у попередньо заповненій ручці. **Цю шкалу не можна використовувати для встановлення дози.**

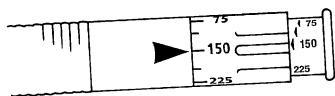
### 4. Установіть дозу.

- Установіть необхідну дозу, повертаючи ручку дозатора в будь-якому напрямку, доки призначена доза не з'явиться на дисплеї, що вказує дозу (у віконці). Не натискуйте та не відтягуйте ручку дозатора під час обертання.



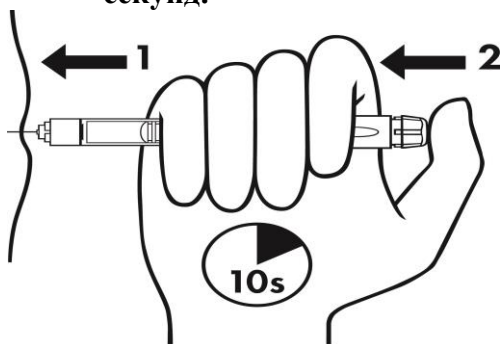
- Мінімальна доза, яку можна встановити, дорівнює 12,5 МО. Максимальна доза, яку можна встановити, дорівнює 300 МО (для дозування 300 МО) або 450 МО (для дозування 450 МО та 900 МО).
- Для регулювання дози ручку дозатора можна обертати в будь-якому напрямку.

- Перед тим, як розпочати введення ін'єкції, перевірте правильність встановленої дози. На дисплеї повинна відобразитись доза, призначена лікарем (приклад на малюнку показує встановлену дозу 150 МО).



## 5. Введіть дозу.

- Виберіть ділянку для ін'єкції відповідно до інструкцій, наданих Вашим лікарем або медичною сестрою. Для того, щоб мінімізувати шкірні реакції, кожного дня обирайте різні місця для введення.
- Протріть ділянку для ін'єкції тампоном, просоченим спиртом.
- Ще раз перевірте дозу, вказану на дисплеї. Якщо доза вказана невірно, відкоригуйте її відповідно до інструкцій, наданих у розділі 4 «Установіть дозу».
- Обережно зніміть внутрішній ковпачок голки, якщо Ви не зробили це раніше під час видалення з ручки повітря.
- Проведіть ін'єкцію так, як це показав Вам лікар або медична сестра. Спочатку повільно введіть голку у шкіру, потім натисніть на ручку дозатора наскільки це можливо.
- **Залишіть голку у шкірі, натискаючи на ручку дозатора, щонайменше на 10 секунд.**

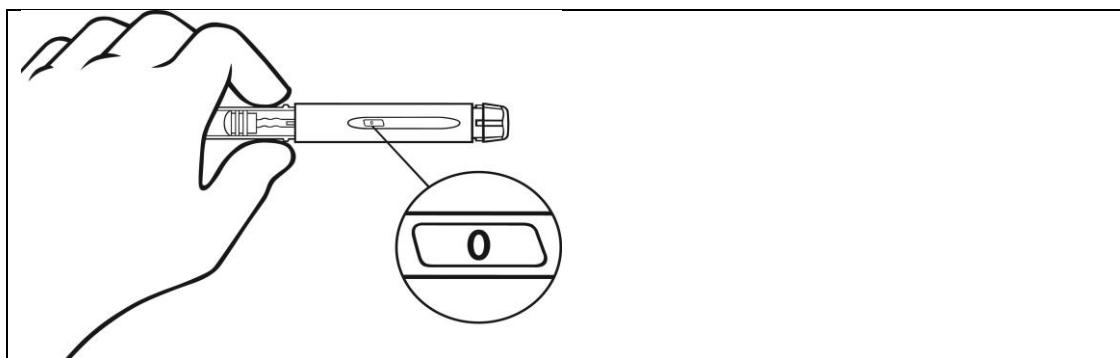


- Значення дози, що вказується на дисплеї, зміниться на «0». Це вказуватиме на те, що була введена повна доза.
- Через 10 секунд вийміть голку зі шкіри, утримуючи ручку дозатора натиснутою.

## 6. Після введення ін'єкції.

### 6.1. Перевірка повноти введення дози.

- Перевірте, що на дисплеї вказаний «0»: це підтверджує те, що доза була введена правильно.

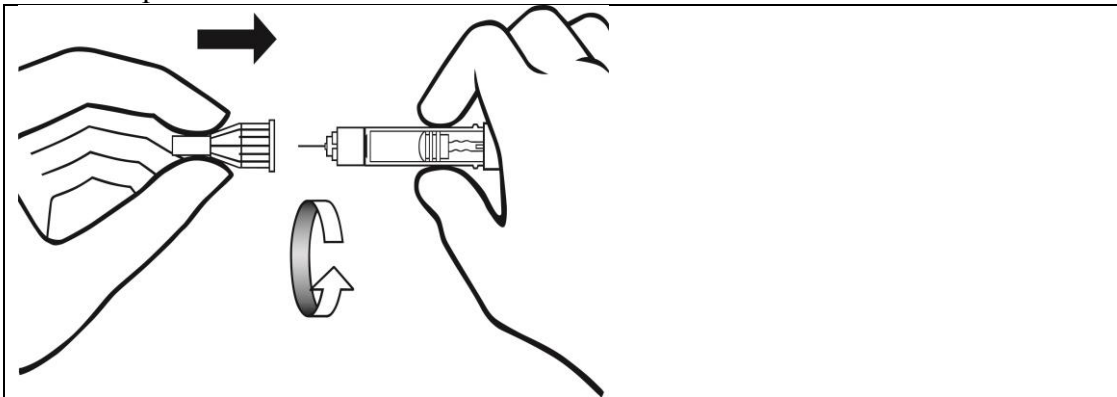


- **УВАГА:** Якщо на дисплеї вказується доза, вища за «0», це свідчить про те, що попередньо заповнена ручка порожня і була введена неповна доза. У такому випадку слід вчинити таким чином:

- Число, вказане на дисплеї, є дозою препарату, якої забракло для введення ін'єкції повністю. Цю дозу Ви повинні ввести за допомогою нової попередньо заповненої ручки.
- Для завершення ін'єкції виконайте інструкції, наведені у розділі «3.3. Приготуйте попередньо заповнену ручку до першого використання». Потім встановіть дозу, якої бракує і яка вказана на дисплеї порожньої ручки, яку Ви тільки що використали, та введіть цю дозу за допомогою нової ручки.

### 6.2. Зніміть голку.

- Міцно тримаючи попередньо заповнену ручку за резервуар, обережно одягніть зовнішній ковпачок на голку і відкрутіть її, повертаючи ковпачок проти годинникової стрілки.



- Будьте обережні, щоб не поранити себе.
- Не використовуйте голку повторно.
- Обережно позбавтесь голки. Після цього одягніть ковпачок на ручку.
- **УВАГА:** Завжди видаляйте голку з попередньо заповненої ручки перед тим, як закривати її ковпачком. Ніколи не зберігайте ручку з приєднаною голкою.

### 6.3 Зберігання попередньо заповненої ручки.

- Зберігайте попередньо заповнену ручку з ГОНАЛОМ-ф<sup>®</sup> у безпечному місці, бажано – в оригінальній упаковці.
- Коли ручка спорожніє, позбавтесь її.

### *Побічні реакції.*

Найпоширенішими побічними ефектами, 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 важкого ступеня тяжкості, включаючи анафілактичні реакції та шок.

#### Розлади нервової системи

Дуже поширені: головний біль.

#### Судинні розлади

Рідкісні: тромбоемболія, зазвичай пов'язана з важким 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: важкий 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> недостатньо.

ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> не показаний для застосування у період годування груддю.

### **Діти.**

ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> не застосовується для лікування дітей.

### **Особливості застосування.**

Оскільки ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> 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. У жінок безпечно та ефективно застосування препарату ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> не були встановлені.

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

### Лікування жінок

Перед початком лікування безплідному подружжю необхідно пройти обстеження для виявлення існуючих та ймовірних протипоказань до 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 пацієток може спостерігатися збільшення яєчників або розвиток гіперстимуляції. Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення препарату ГОНАЛ-ф<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> при одночасному введенні лютропіну альфа. Безпосереднього порівняння застосування ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup>/ЛГ та людського менопаузального гонадотропіну (лМГ) не проводилось. Порівняння з літературними даними дає можливість припустити, що частота овуляцій, отримана при застосуванні ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup>/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 у жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників, зазвичай минає без відповідного лікування.

На відміну від неускладненого збільшення яєчників, СГСЯ є синдромом, який проявляється з наростанням ступеня тяжкості. Він включає значне збільшення яєчників, високі сироваткові рівні статевих стероїдів та зростання судинної проникності, яке може призвести до накопичення рідини в черевній, плевральній та зрідка у перикардіальній 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  $\geq$  14 мм при ановуляції;  $\geq$  20 фолікулів діаметром  $\geq$  12 мм при ДРТ).

Дотримання рекомендованого дозування та режиму введення ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup> може мінімізувати ризик 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 розвитку 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.

СГСЯ може ставати тяжчим і тривалішим при настанні вагітності. Зазвичай СГСЯ минає спонтанно з настанням менструації.

Якщо спостерігається СГСЯ у тяжкій формі, 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.

Пацієнток 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 безплідних 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<sup>®</sup>/лХГ. ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, необхідного для досягнення адекватної оваріальної реакції. Про жодні інші клінічно значущі лікарські взаємодії під час терапії ГОНАЛОМ-ф<sup>®</sup> не повідомлялось.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> – 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 ендогенного ЛГ < 1,2 МО/л, проте слід взяти до уваги, що рівень ЛГ, виміряний у різних лабораторіях, може відрізнятись.

У порівняльних клінічних дослідженнях при проведенні ДРТ та індукції овуляції ГОНАЛ-ф<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> дає змогу 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 безпека застосування ГОНАЛУ-ф<sup>®</sup> та сечового ФГС у рамках ДРТ

	<b>ГОНАЛ-ф<sup>®</sup></b> <b>(n = 130)</b>	<b>Сечовий ФСГ</b> <b>(n = 116)</b>
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<sup>®</sup> 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 ендогенною 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:* прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій ручці для введення. Значення рН розчину становить 6,7-7,3.

#### *Термін придатності.*

2 роки.

Препарат не можна застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін придатності препарату після першого використання становить 28 днів. Пацієнт повинен записати дату першого використання попередньо заповненої ручки з ГОНАЛОМ-ф<sup>®</sup>.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі 2-8 °С (у холодильнику). Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

У межах терміну придатності до 3 місяців препарат можна зберігати при температурі не вище 25 °С, але якщо препарат не використали, його потрібно викинути.

Протягом терміну застосування препарат можна зберігати при температурі не вище 25 °С упродовж 28 днів. Після 28 днів невикористаного розчину слід позбутися.

**Упаковка.**

- По 0,5 мл розчину для ін'єкцій, що містить 300 МО (22 мкг) фолітропіну альфа, у картриджі ємністю 3 мл з пробкою-поршнем та рифленою кришечкою, вміщеному у ручку для введення. Попередньо заповнена ручка для введення та 8 голок вміщені у картонну коробку;
- по 0,75 мл розчину для ін'єкцій, що містить 450 МО (33 мкг) фолітропіну альфа, у картриджі ємністю 3 мл з пробкою-поршнем та рифленою кришечкою, вміщеному у ручку для введення. Попередньо заповнена ручка для введення та 12 голок вміщені у картонну коробку;
- по 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що містить 900 МО (66 мкг) фолітропіну альфа, у картриджі ємністю 3 мл з пробкою-поршнем та рифленою кришечкою, вміщеному у ручку для введення. Попередньо заповнена ручка для введення та 20 голок вміщені у картонну коробку.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Мерк Сероно С.п.А./Merck Serono S.p.A.

**Місцезнаходження.**

Via delle Magnolie 15 (р-н Промислова Зона), 70026 Модуньо (Барі), Італія/  
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale), 70026 Modugno (Bari), Italy.