

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ГОНАЛ-ф, 300 МЕ/0,48 мл, раствор для подкожного введения

ГОНАЛ-ф, 450 МЕ/0,72 мл, раствор для подкожного введения

ГОНАЛ-ф, 900 МЕ/1,44 мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Препарат получают методом генной инженерии на культуре клеток яичников китайского хомячка.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: фоллитропин альфа.

ГОНАЛ-ф, 300 МЕ/0,48 мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 625 МЕ (45,5 мкг) фоллитропина альфа.

1 шприц-ручка содержит 300 МЕ (22 мкг) фоллитропина альфа в 0,48 мл раствора для подкожного введения.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

ГОНАЛ-ф, 450 МЕ/0,72 мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 625 МЕ (45,5 мкг) фоллитропина альфа.

1 шприц-ручка содержит 450 МЕ (33 мкг) фоллитропина альфа в 0,72 мл раствора для подкожного введения.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

ГОНАЛ-ф, 900 МЕ/1,44 мл, раствор для подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 625 МЕ (45,5 мкг) фоллитропина альфа.

1 шприц-ручка содержит 900 МЕ (66 мкг) фоллитропина альфа в 1,44 мл раствора для подкожного введения.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

У женщин в возрасте от 18 лет

- Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников) у женщин в случае неэффективности терапии кломифена цитратом.
- Овариальная стимуляция у женщин, проходящих суперовуляцию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочный перенос гамет или зигот.
- Овариальная стимуляция у женщин с выраженным дефицитом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в комбинации с препаратами лютеинизирующего гормона.

У мужчин в возрасте от 18 лет

- Стимуляция сперматогенеза у мужчин с врожденным или приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом при сопутствующей терапии хорионическим гонадотропином человека (хГЧ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом ГОНАЛ-ф следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения бесплодия.

Режим дозирования

Клиническая оценка препарата ГОНАЛ-ф показывает, что его суточные дозы, режим применения и процедуры контроля лечения должны быть индивидуальными, чтобы оптимизировать развитие фолликулов и свести к минимуму риск нежелательной гиперстимуляции яичников. Рекомендуется придерживаться рекомендуемых начальных доз, указанных ниже.

Ановуляция (включая синдром поликистозных яичников) у женщин в случае неэффективности терапии кломифена цитратом

Препарат ГОНАЛ-ф следует назначать курсом в виде ежедневных инъекций. Женщинам в период менструации лечение следует начинать в течение первых 7 дней менструального

цикла.

Обычная схема лечения рекомендуется с 75–150 МЕ ФСГ в день с увеличением на 37,5–75 МЕ каждые 7–14 дней, в зависимости от индивидуальной реакции.

В клинической практике начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических характеристик пациентки, таких как: показатели овариального резерва, возраст, индекс массы тела и, если применимо, предшествующий ответ яичников на стимуляцию.

Начальная доза

Начальная доза может быть скорректирована поэтапно

(а) ниже 75 МЕ в день, если ожидается чрезмерная реакция яичников с точки зрения количества фолликулов, исходя из клинических характеристик пациентки (возраст, индекс массы тела, овариальный резерв);

или (б) выше 75 МЕ до максимума 150 МЕ в день, если ожидается слабая реакция яичников.

Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена.

Коррекция дозы

Если у пациентки не наблюдается адекватного ответа (низкая или чрезмерная реакция яичников), необходимо оценить продолжение курса лечения и контролировать его в соответствии со стандартами лечения.

В случае низкой реакции суточная доза ФСГ не должна превышать 225 МЕ.

Если, по оценке врача, наблюдается чрезмерная реакция яичников, лечение следует прекратить и не вводить ХГЧ (см. раздел 4.4). Лечение следует возобновить в следующем цикле в дозе, ниже, чем в предыдущем цикле.

Окончательное созревание фолликулов

При достижении оптимального ответа яичников через 24–48 часов после последней инъекции препарата ГОНАЛ-ф следует провести однократную инъекцию 250 мкг рекомбинантного человеческого хорионического гонадотропина альфа (р-хГЧ) или 5 000 – 10 000 МЕ ХГЧ (хорионического гонадотропина человека). В день инъекции ХГЧ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы может быть проведена внутриматочная инсеминация.

Овариальная стимуляция у женщин, проходящих суперовуляцию с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочный перенос гамет или зигот

Схема лечения суперовуляции включает введение от 150 до 225 МЕ препарата ГОНАЛ-ф

ежедневно, начиная со 2-го или 3-го дня цикла.

В клинической практике начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических характеристик пациентки, таких как: показатели овариального резерва, возраст, индекс массы тела и, если применимо, предшествующий ответ яичников на стимуляцию.

Начальная доза

Если ожидается слабая реакция яичников, начальная доза может быть скорректирована поэтапно до уровня, не превышающего 450 МЕ в сутки. И наоборот, если ожидается чрезмерная реакция яичников, начальная доза может быть снижена до уровня ниже 150 МЕ. Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена, пока не будет достигнуто адекватное развитие фолликулов.

Для подавления эндогенного выброса ЛГ и поддержания его на низком уровне используют агонист или антагонист гонадотропин-рилизинг гормона.

Коррекция дозы

Если у пациентки не наблюдается адекватного ответа (низкая или чрезмерная реакция яичников), необходимо оценить продолжение курса лечения и назначить лечение в соответствии со стандартами лечения.

В случае низкой реакции суточная доза ФСГ не должна превышать 450 МЕ.

Окончательное созревание фолликулов

При достижении оптимального ответа яичников через 24–48 часов после последней инъекции препарата ГОНАЛ-ф следует провести однократную инъекцию 250 мкг рекомбинантного человеческого хорионического гонадотропина альфа (р-хГЧ) или 5 000 – 10 000 МЕ ХГЧ (хорионического гонадотропина человека), чтобы вызвать окончательное созревание фолликулов.

Овариальная стимуляция у женщин с выраженным дефицитом лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в комбинации с препаратами лютеинизирующего гормона

У женщин с дефицитом ЛГ и ФСГ целью терапии препаратом ГОНАЛ-ф в сочетании с препаратами лютеинизирующего гормона (ЛГ) является стимулирование развития фолликулов с последующим окончательным созреванием после введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

ГОНАЛ-ф следует назначать курсом ежедневных инъекций одновременно с лутропином

альфа. Если у пациентки аменорея и низкая секреция эндогенных эстрогенов, лечение можно начать в любое время.

Лечение препаратом ГОНАЛ-ф начинают с дозы 75–150 МЕ одновременно с лутропином альфа в дозе 75 МЕ. Следует тщательно контролировать реакцию пациентки, измеряя размер и количество фолликулов с помощью ультразвука и/или секреции эстрогена.

Если увеличение дозы ФСГ считается целесообразным, то корректировку дозы следует проводить с интервалом в 7–14 дней, увеличивая ее на 37,5–75 МЕ. Продолжительность стимуляции в течение одного цикла может быть увеличена до 5 недель.

При достижении оптимального эффекта следует провести однократную инъекцию 250 мкг ХГЧ или 5 000 – 10 000 МЕ ХГЧ через 24–48 часов после последней инъекции препарата ГОНАЛ-ф и лутропина альфа. В день инъекции ХГЧ и на следующий день пациентке рекомендуют половой контакт. В качестве альтернативы, на основании заключения врача о клиническом случае, может быть проведено внутриматочное оплодотворение или другая процедура вспомогательной репродукции с использованием медицинских средств.

Можно рассмотреть возможность поддержки лютеиновой фазы, поскольку недостаток веществ с лютеотропной активностью (ЛГ/ХГЧ) после овуляции может привести к преждевременному разрушению желтого тела.

В случае чрезмерного ответа яичников на стимуляцию, лечение фоллитропином альфа следует прекратить и отменить назначение ХГЧ. Стимуляцию повторяют в следующем цикле, начиная с более низкой по сравнению с предыдущим циклом дозы препарата ГОНАЛ-ф (см. раздел 4.4).

Стимуляция сперматогенеза у мужчин с врожденным или приобретенным гипогонадотропным гипогонадизмом при сопутствующей терапии хорионическим гонадотропином человека (хГЧ)

Мужчинам обычно назначают препарат ГОНАЛ-ф в дозе 150 МЕ три раза в неделю в течение не менее 4-х месяцев в комбинации с ХГЧ. Если по истечении этого периода пациент не ответил, комбинированное лечение может быть продолжено. Текущий клинический опыт показывает, что для достижения сперматогенеза может потребоваться лечение в течение как минимум 18 месяцев.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата ГОНАЛ-ф у пожилых пациентов нецелесообразно. Безопасность и эффективность применения препарата ГОНАЛ-ф у пожилых пациентов не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата ГОНАЛ-ф у пациентов с нарушением функции почек или печени не установлены.

Дети

Препарат ГОНАЛ-ф не предназначен для применения у детей и подростков.

Способ применения

Препарат предназначен для подкожного введения. Первую инъекцию препарата следует проводить под непосредственным наблюдением врача, имеющего опыт применения препаратов для увеличения фертильности. Ежедневные инъекции препарата рекомендуется проводить в одно и то же время, ежедневно меняя участок инъекции.

Шприц-ручки предназначены для использования только одним пациентом.

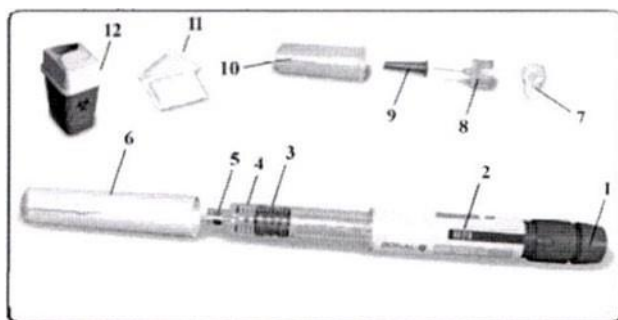
Необходимо подготовить шприц-ручку с препаратом ГОНАЛ-ф и ввести назначенную дозу препарата, как описано ниже. Числа, отображающиеся в окошке контроля дозы, означают число международных единиц или МЕ.

1. Подготовительный этап

1.1. Вымойте руки с мылом.

1.2. Проверьте срок годности на этикетке шприц-ручки.

1.3. На чистой ровной поверхности расположите все предметы, которые могут потребоваться:



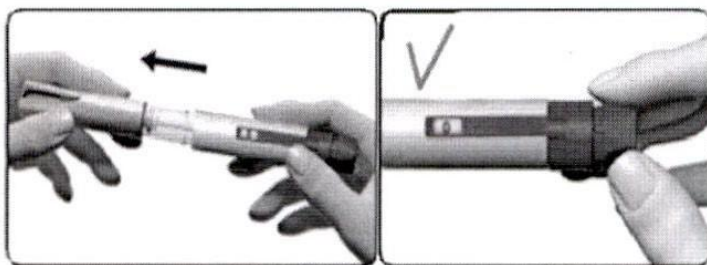
1. Ручка дозатора с кнопкой
2. Окошко контроля дозы
3. Поршень
4. Картридж
5. Наконечник с резьбой для присоединения иглы
6. Колпачок ручки
7. Этикетка контроля первого вскрытия
8. Съёмная игла
9. Внутренний колпачок иглы

10. Внешний колпачок иглы
11. Тампоны, пропитанные спиртом
12. Контейнер для острых предметов

2. Подготовка шприц-ручки с препаратом ГОНАЛ-ф к инъекции

2.1 Снимите колпачок со шприц-ручки.

2.2 Проверьте, что в окошке контроля установлен «0».



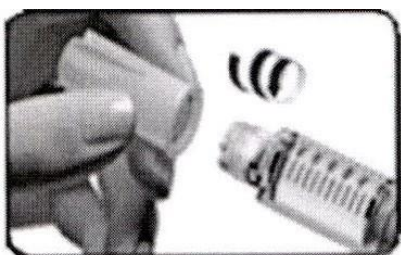
2.3 Подготовьте иглу к инъекции.

- Возьмите новую иглу (используйте только одноразовые иглы, которые находятся в упаковке с шприц-ручкой с препаратом ГОНАЛ-ф).
- Проверьте, что этикетка контроля первого вскрытия внешнего колпачка иглы присутствует и не повреждена. Если этикетка контроля первого вскрытия внешнего колпачка иглы повреждена или отсутствует, не используйте эту иглу, выбросьте ее и возьмите другую. Неиспользованные иглы следует утилизировать, не снимая с них внешний колпачок.
- Снимите этикетку контроля первого вскрытия иглы.

2.4 Присоедините иглу.

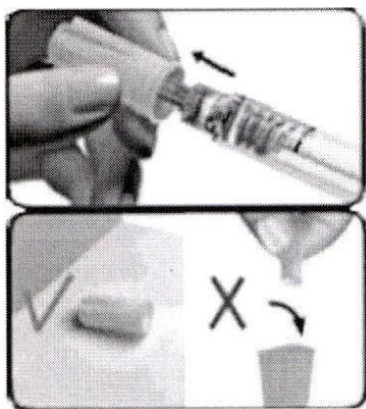
- Прикрутите до упора внешний колпачок иглы к наконечнику с резьбой шприц-ручки. Предостережение:

Не прикручивайте иглу слишком плотно, иначе ее будет трудно снять после инъекции.

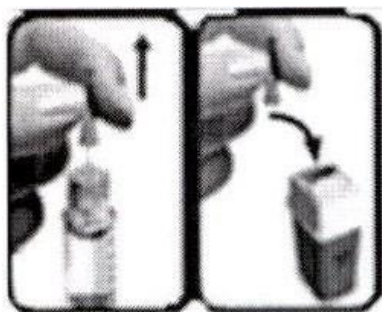


- Снимите внешний колпачок, слегка потянув за

него. Отложите внешний колпачок – он понадобится позже.



- Держа шприц-ручку с препаратом ГОНАЛ-ф иглой вверх, осторожно снимите и выбросьте зеленый внутренний колпачок.

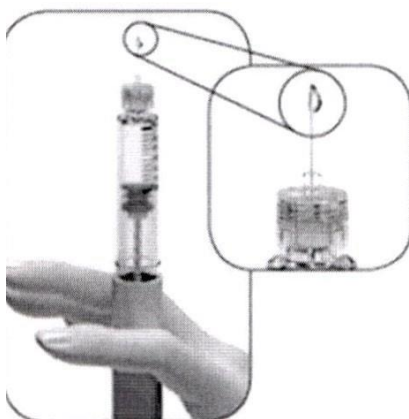


2.5 Внимательно изучите количество жидкости, которое находится на кончике иглы, ручка специально заполнена с некоторым избытком препарата.

- Если Вы видите крохотные капельки жидкости, обратитесь к разделу 3: Установка дозы, назначенной врачом.

Предостережение:

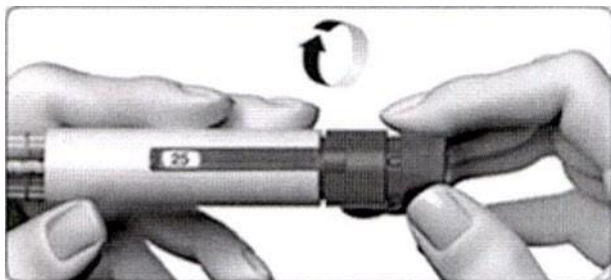
Проверяйте наличие капелек только при первом использовании шприц-ручки с препаратом ГОНАЛ-ф для удаления воздуха из системы.



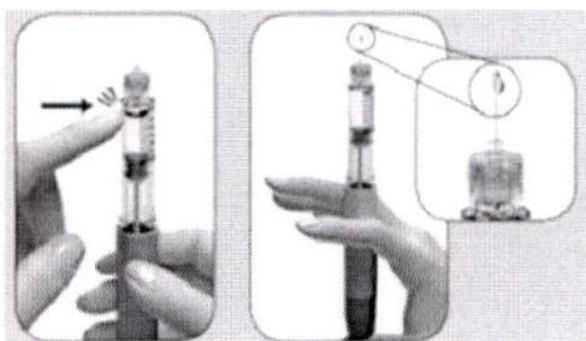
Если Вы не видите крохотных капелек жидкости возле кончика иглы при первом

использовании новой ручки:

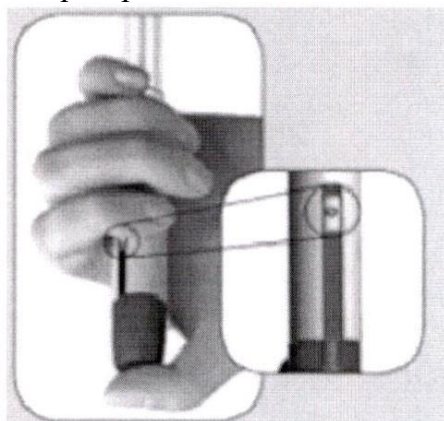
- Осторожно поворачивайте ручку дозатора по часовой стрелке до тех пор, пока в окошке контроля дозы не появится отметка 25. Если Вы пропустили отметку 25, ручку дозатора можно повернуть назад.



- Держа ручку иглой вверх, слегка постучите по картриджу.
- Нажмите на ручку дозатора до упора. На кончике иглы появится крохотная капелька жидкости.



- Проверьте, что в окошке контроля дозы указан «0».



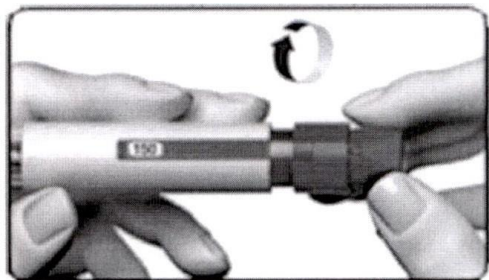
3. Установка дозы, назначенной врачом

3.1 Шприц-ручка содержит 300 МЕ, 450 МЕ или 900 МЕ фоллитропина альфа.

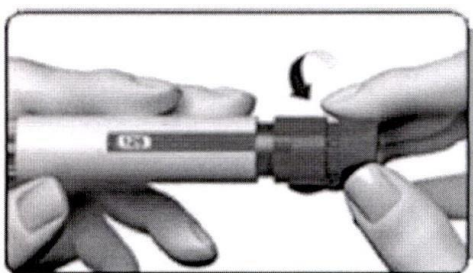
- Максимальная доза, которую можно установить, составляет 300 МЕ (для дозировки 300 МЕ) или 450 МЕ (для дозировки 450 МЕ и 900 МЕ). Минимальная доза, которую можно установить, составляет 12,5 МЕ.

3.2 Поворачивайте ручку дозатора до тех пор, пока в окошке контроля дозы не появится необходимая доза.

Для набора дозы поверните ручку дозатора от себя.



Для корректировки дозы поверните ручку дозатора к себе.



Предостережение:

Перед тем, как перейти к следующему этапу, проверьте, что в окошке контроля дозы показана полная назначенная доза.

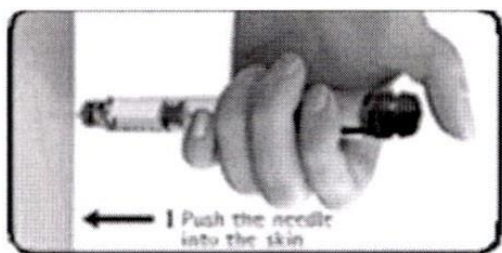
4. Введение дозы

4.1 Выберите место для инъекции согласно указаниям вашего врача или медсестры.
Для того, чтобы минимизировать кожные реакции, каждый день выбирайте разные места для инъекции.

4.2 Протрите место для инъекции тампоном, пропитанным спиртом.

4.3 Еще раз проверьте правильность дозы, указанной в окошке.

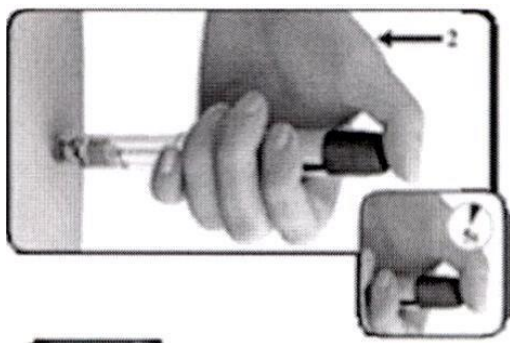
– Медленно введите иглу полностью в кожу (1).



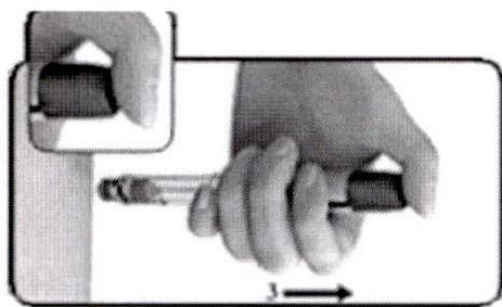
Нажмите на ручку дозатора до упора и удерживайте ее в таком состоянии до

завершения инъекции.

- Удерживайте ручку дозатора в нажатом состоянии не менее 5 секунд для того, чтобы гарантировать введение полной дозы (2). Чем больше доза, тем больше времени требуется для введения препарата.



- Число, отображаемое в окошке контроля дозы, вернется назад к 0.
- Выдержав не менее 5 секунд, вытащите иглу из кожи, удерживая ручку дозатора в нажатом состоянии (3).



- Отпустите ручку дозатора.

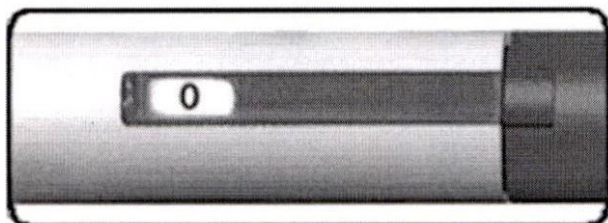
Предостережение:

Всегда проверяйте, что Вы используете новую иглу для введения каждой инъекции.

5. После введения инъекции

5.1 Проверьте, что Вы ввели полную дозу.

Проверьте, что в окошке контроля дозы



указан «0».

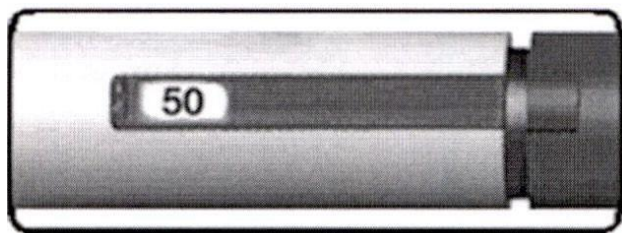
Предостережение:

Если в окошке контроля дозы указано число больше 0, это значит, что шприц-

ручка с препаратом ГОНАЛ-ф пустая и Вы не ввели полную дозу препарата.

5.2 Завершение неполной инъекции (только в тех случаях, когда требуется).

- В окошке контроля дозы будет показана недостающая доза препарата, которую нужно ввести с помощью новой шприц-ручки.



Повторите действия, описанные в разделах 1 («Подготовительный этап») и 2 («Подготовка шприц-ручки с препаратом ГОНАЛ-ф к инъекции»), используя новую шприц-ручку.

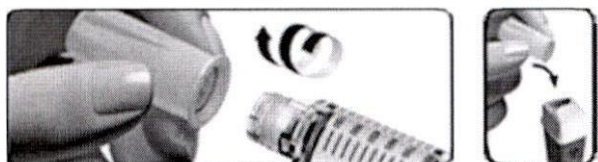
Установите дозу, соответствующую недостающей дозе препарата, которую Вы записали в дневнике, или число, которое показано в окошке предыдущей ручки, и введите инъекцию.

5.3 Удаление иглы после каждой инъекции.

- Поместите внешний колпачок иглы на ровную поверхность.
- Крепко держа шприц-ручку с препаратом ГОНАЛ-ф в одной руке, вставьте иглу во внешний колпачок иглы.



- Продолжайте натягивать колпачок до щелчка, опираясь о твердую поверхность.
- Держа за внешний колпачок иглы открутите иглу, вращая колпачок против часовой стрелки. Осторожно утилизируйте иглу.



- Никогда не используйте иглы повторно. Никогда не передавайте иглы другим пациентам.
- Наденьте колпачок на ручку.

5.4 Хранение шприц-ручки с препаратом ГОНАЛ-ф.

Предостережение:

Никогда не храните ручку с присоединенной иглой.

Всегда снимайте иглу с ручки с препаратом ГОНАЛ-ф перед тем, как надеть колпачок.

- Храните шприц-ручку в оригинальной упаковке в безопасном месте.
- Когда в шприц-ручке закончится раствор, выбросьте ее.

6. Ведение дневника дозирования

Для записи количества препарата в МЕ, которые вводятся с каждой инъекцией, можно использовать дневник дозирования. Использование такого дневника, в котором будут записаны ежедневные инъекции, позволит контролировать, вводится ли полная доза препарата каждый день.

- Записывайте день лечения (1), дату (2) и время (3) каждой инъекции.
- Свою назначенную дозу запишите в разделе «Назначенная доза» (5).
- Перед проведением инъекции проверяйте, что Вы вводите правильную дозу (6).
- После инъекции записывайте дозу, которую Вы ввели: подтвердите, что Вы ввели полную дозу (7) или запишите число, указанное в окошке контроля дозы, если оно отличается от «0» (8).
- При необходимости проведите повторную инъекцию с помощью новой ручки, набрав недостающую дозу, указанную в разделе «Число, отображающееся после инъекции» (8).
- Запишите эту недостающую дозу в разделе «Доза для введения» в следующей колонке (6).

Пример ведения дневника дозирования:

День лечения	Дата	Время	Дозировка Ручки	Назначенная доза	Окошко контроля дозы		
					Доза для введения	Число, отображающееся после инъекции	
1	2	3	4	5	6	7	8

День 1	10 июня	7-00	300 МЕ	125	125	✓ Полная инъекция	Если неполная ☐ , введите ____ с помощью новой ручки
День 2	11 июня	7-00	300 МЕ	125	125	✓ Полная инъекция	Если неполная ☐ , введите ____ с помощью новой ручки
День 3	12 июня	7-00	300 МЕ	125	125	☐ Полная инъекция	Если неполная ✓, введите <u>75</u> с помощью новой ручки
День 4	13 июня	7-00	300 МЕ	-	75	✓ Полная инъекция	Если неполная ☐ , введите ____ с помощью новой ручки

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фоллитропин альфа или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- опухоли гипоталамуса или гипофиза;
- увеличение яичников или кисты яичников неясной этиологии, не связанные с поликистозом яичников;
- маточное кровотечение неясной этиологии;
- карцинома яичников, матки или молочных желез

ГОНАЛ-ф не следует применять в случаях, когда положительный эффект не может быть получен: первичная овариальная недостаточность; аномалии развития половых органов, несовместимые с беременностью; фиброзные опухоли матки, несовместимые с беременностью; первичная тестикулярная недостаточность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие рекомендации

Введение фоллитропина альфа может вызывать различные нежелательные реакции от легкой до тяжелой степени, в связи с чем препарат ГОНАЛ-ф должен применяться только врачом, имеющим опыт лечения бесплодия.

При лечении препаратом ГОНАЛ-ф требуется оценка состояния яичников при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) как отдельно, так и в сочетании с определением эстрадиола в плазме крови.

Реакция на введение фолликулостимулирующего гормона может отличаться у различных пациентов, поэтому следует использовать минимальные эффективные дозы как у женщин, так и у мужчин.

Порфирия

У пациентов с порфирией, а также при наличии порфирии у родственников во время терапии препаратом ГОНАЛ-ф требуется проводить тщательный мониторинг. При ухудшении состояния или появлении первых признаков этого заболевания может потребоваться прекращение терапии.

Применение препарата у женщин

Перед началом терапии препаратом ГОНАЛ-ф следует оценить наличие существующих или предполагаемых противопоказаний к беременности и провести обследование бесплодной пары для исключения гипотиреоза, недостаточности коры надпочечников, гиперпролактинемии, гипоталамо-гипофизарных новообразований. При необходимости назначают соответствующую терапию. Необходимо оценить проходимость маточных труб с целью выбора метода ВРТ. Следует исключить непроходимость маточных труб, если пациентка не участвует в программе экстракорпорального оплодотворения.

У пациенток, проходящих стимуляцию роста фолликулов, либо в рамках лечения ановуляторного бесплодия, либо в ходе процедур ВРТ, может наблюдаться увеличение или гиперстимуляция яичников. Соблюдение рекомендованной дозы и режима применения ГОНАЛ-ф, а также тщательный мониторинг терапии позволят свести к минимуму частоту таких явлений. Для точной интерпретации показателей развития и созревания фолликулов врач должен иметь опыт интерпретации соответствующих тестов. В ходе клинических исследований была показана повышенная чувствительность яичников к препарату ГОНАЛ-ф при одновременном применении с лутропином альфа. Если

увеличение дозы ФСГ считается целесообразным, предпочтительно проводить коррекцию дозы с интервалом от 7 до 14 дней и с шагом от 37,5 до 75 МЕ.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)

СГЯ необходимо дифференцировать от неосложненного увеличения яичников (которое является ожидаемым эффектом контролируемой стимуляции овуляции и чаще наблюдается у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ)), обычно регрессирующего без проведения терапии. В отличие от неосложненного увеличения яичников клинические симптомы СГЯ могут проявляться с нарастающей выраженностью. Характерно значительное увеличение размеров яичников, высокая концентрация половых гормонов в плазме крови, увеличение сосудистой проницаемости, приводящей к накоплению жидкости в брюшной, плевральной и, реже, перикардимальной полостях.

Для тяжелой формы СГЯ наиболее характерны следующие симптомы: боль и чувство распирания в животе, выраженное увеличение размера яичников, повышение массы тела, одышка, олигурия, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея); могут иметь место гиповолемия, гемоконцентрация, нарушение электролитного баланса, асцит, гемоперитоний, плевральный выпот, гидроторакс, острый респираторный дистресс-синдром. В редких случаях тяжелый СГЯ может осложниться перекрутом яичника и случаями тромбоэмболии, такими как тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт или инфаркт миокарда.

Независимыми факторами риска развития СГЯ являются молодой возраст, низкая масса тела, синдром поликистозных яичников, высокие дозы экзогенных гонадотропинов, высокая или быстро повышающаяся концентрация эстрадиола в сыворотке крови и предшествующие эпизоды СГЯ, большое количество развивающихся фолликулов яичников и большое количество яйцеклеток, полученных в ходе циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Соблюдение рекомендованной дозы и режима применения препарата ГОНАЛ-ф может свести к минимуму риск гиперстимуляции яичников (см. разделы 4.2 и 4.8). Для раннего выявления факторов риска рекомендуется проводить мониторинг циклов стимуляции при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) как отдельно, так и в сочетании с определением эстрадиола в плазме крови.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ХГЧ играет ключевую роль в возникновении СГЯ. При наступлении беременности степень тяжести СГЯ может усугубиться, а его длительность увеличиться. При появлении признаков СГЯ

рекомендуется не вводить ХГЧ и рекомендовать пациенткам воздерживаться от половых контактов или использовать барьерную контрацепцию в течение, как минимум, 4-х дней. СГЯ может быстро прогрессировать (от суток до нескольких дней) до тяжелого состояния. Наиболее часто это происходит после прекращения гормональной терапии и достигает своего максимума через 7–10 дней, поэтому после введения ХГЧ необходимо наблюдение в течение минимум двух недель.

Вероятность возникновения СГЯ у пациенток, проходящих контролируемую овариальную гиперстимуляцию для ВРТ, снижают путем аспирации всех фолликулов.

СГЯ легкой или средней степени тяжести проходит спонтанно. При развитии тяжелой формы СГЯ терапия гонадотропинами, если она еще продолжается, должна быть прекращена. Пациентку следует госпитализировать и назначить специфическую для СГЯ терапию.

Многоплодная беременность

Частота многоплодной беременности и родов при индукции овуляции выше по сравнению с естественным зачатием. Наиболее частым вариантом при многоплодии является двойня. Многоплодная беременность, особенно в случае большого количества эмбрионов, повышает риск неблагоприятного исхода для матери и плода. Для минимизации риска многоплодной беременности необходим тщательный мониторинг овариального ответа. При ВРТ риск многоплодной беременности связан, главным образом, с количеством перенесенных эмбрионов, их жизнеспособностью и возрастом пациентки.

Перед началом лечения пациенток следует проинформировать о потенциальном риске многоплодной беременности.

Невынашивание беременности

Частота невынашивания беременности или самопроизвольных абортов (выкидышей) после индукции овуляции и программ ВРТ выше, чем при естественном зачатии.

Эктопическая беременность

У пациенток с заболеваниями маточных труб в анамнезе повышен риск эктопической беременности, независимо от того, наступила ли беременность в результате естественного зачатия или лечения бесплодия. Вероятность эктопической беременности после применения ВРТ выше, чем в общей популяции.

Новообразования органов репродуктивной системы

Имеются сообщения о доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичника и других органов репродуктивной системы у женщин, проходивших различные курсы

лечения бесплодия. В настоящее время связи между терапией гонадотропинами и повышенным риском новообразований при бесплодии не установлено.

Частота врожденных аномалий

Частота врожденных аномалий после применения программ ВРТ может быть несколько выше, чем при естественной беременности. Тем не менее, неизвестно, связано ли это с особенностью родителей (например, возраст матери, качество спермы) и многоплодной беременностью или же непосредственно с процедурами ВРТ.

Тромбоэмболические осложнения

У пациенток с недавно перенесенными или текущими тромбоэмболическими заболеваниями или у пациенток с общепризнанными факторами риска тромбоэмболических осложнений, такими как личный или семейный анамнез, лечение гонадотропинами может еще больше увеличить риск обострения или возникновения таких осложнений. У таких пациенток польза от терапии должна быть соотнесена с возможным риском. Однако следует отметить, что сама беременность, а также СГЯ также сопряжены с повышенным риском тромбоэмболических осложнений.

Применение препарата у мужчин

Повышенная концентрация фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови мужчин может свидетельствовать о первичной тестикулярной недостаточности. В этом случае лечение р-чФСГ/ХГЧ неэффективно и препарат ГОНАЛ-ф не должен применяться. При проведении курса терапии рекомендуется провести контроль спермограммы через 4–6 месяцев.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной дозе, то есть, по сути, не содержит натрий.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При совместном применении препарата ГОНАЛ-ф с другими стимулирующими препаратами (ХГЧ, кломифен) ответная реакция яичников усиливается; на фоне десенсибилизации гипофиза агонистом или антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона – снижается (требуется увеличение дозы препарата ГОНАЛ-ф). О взаимодействии препарата ГОНАЛ-ф с другими лекарственными препаратами данных не имеется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В период беременности препарат не применяется. Данные об ограниченном количестве случаев применения препарата при беременности (менее 300 исходов беременности) свидетельствуют об отсутствии пороков развития или фето/неонатальной токсичности фоллитропина альфа. В исследованиях на животных тератогенного эффекта не наблюдалось (см. раздел 5.3). В случае применения препарата во время беременности клинических данных недостаточно, чтобы исключить тератогенный эффект препарата ГОНАЛ-ф.

Лактация

ГОНАЛ-ф не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Препарат ГОНАЛ-ф используют для стимуляции яичников в программах ВРТ у женщин, а также для стимуляции сперматогенеза у мужчин (см. раздел 4.1).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ГОНАЛ-ф не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении фоллитропина альфа являются головная боль, кисты яичника и реакции в месте введения препарата (боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции). Часто возникающий синдром гиперстимуляции яичников, легкой или умеренной степени тяжести, должен учитываться как неотъемлемый риск процедуры стимуляции яичников. Тяжелый СГЯ встречается редко (см. раздел 4.4). Тромбоэмболия может возникать очень редко (см. раздел 4.4).

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко*

(< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Применение у женщин

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности легкой и тяжелой степени, включая анафилактические реакции и шок.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: тромбоэмболия (как в сочетании с СГЯ, так и отдельно от него).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: обострение бронхиальной астмы.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: боль в животе, вздутие живота, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень часто: кисты яичников

Часто: СГЯ легкой или умеренной степени тяжести (включая сопутствующую симптоматику)

Нечасто: тяжелый СГЯ (включая сопутствующую симптоматику) (см. раздел 4.4).

Редко: осложнения тяжелого СГЯ.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте инъекции (например, боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции).

Применение у мужчин

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности легкой и тяжелой степени, включая анафилактические реакции и шок.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение массы тела.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: обострение бронхиальной астмы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: акне.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: гинекомастия, варикоцеле

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: реакции в месте инъекции (например, боль, эритема, гематома, отек и/или раздражение в месте инъекции).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
КМ и ФК МЗ РК

010000, г. Астана, р-н Байконыр, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73

Адрес электронной почты: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Последствия передозировки препаратом ГОНАЛ-ф неизвестны, тем не менее, существует вероятность развития СГЯ (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: половые гормоны и модуляторы половой системы; гонадотропины и другие стимуляторы овуляции; гонадотропины.

Код АТХ: G03GA05

Механизм действия

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) выделяются передней долей гипофиза в ответ на ГнРГ и играют взаимодополняющую роль в развитии фолликулов и овуляции. ФСГ стимулирует развитие фолликулов яичников, в то время как ЛГ участвует в развитии фолликулов, стероидогенезе и созревании.

Фармакодинамические эффекты

Уровни ингибина и эстрадиола (Е2) повышаются после введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (р-чФСГ) с последующей индукцией развития фолликулов. Повышение уровня ингибина в сыворотке крови происходит быстро и может наблюдаться уже на третий день введения р-чФСГ, в то время как для повышения уровня Е2 требуется больше времени, и повышение наблюдается только с четвертого дня лечения. Общий объем фолликулов начинает увеличиваться через 4–5 дней ежедневного приема р-чФСГ, и, в зависимости от реакции пациентки, максимальный эффект достигается примерно через 10 дней от начала введения р-чФСГ.

Клиническая эффективность и безопасность у женщин

В клинических исследованиях у пациенток с тяжелым дефицитом ФСГ и ЛГ определяли уровень эндогенного ЛГ в сыворотке крови $< 1,2$ МЕ/л, измеренный в центральной

лаборатории. Однако следует принимать во внимание, что существуют различия между измерениями уровня ЛГ, выполненными в разных лабораториях.

В клинических исследованиях, в которых сравнивали рекомбинантный человеческий фолликулостимулирующий гормон (р-чФСГ, также известный как фоллитропин альфа) с уринарным фолликулостимулирующим гормоном (у-ФСГ) при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), было показано, что ГОНАЛ-ф более эффективен, чем у-ФСГ по таким показателям, как снижение кумулятивной дозы и продолжительность лечения. В процедурах ВРТ ГОНАЛ-ф при введении в меньшей суммарной дозе при более короткой продолжительности лечения приводит к получению большего количества извлеченных ооцитов по сравнению с у-ФСГ.

Таблица: Результаты исследования GF 8407 (рандомизированное параллельное групповое исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность ГОНАЛ-ф и у-ФСГ при вспомогательных репродуктивных технологиях)

	ГОНАЛ-ф (n = 130)	У-ФСГ (n = 116)
Количество извлеченных ооцитов	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходимы дни стимуляции ФСГ	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Общая необходимая доза ФСГ (количество ФСГ 75 МЕ)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Необходимость увеличения дозы (%)	56,2	85,3

Различия между двумя группами были статистически значимыми ($p < 0,05$) по всем перечисленным критериям.

Клиническая эффективность и безопасность у мужчин

У мужчин с дефицитом ФСГ ГОНАЛ-ф, назначаемый одновременно с ХГЧ в течение как минимум 4 месяцев, стимулирует сперматогенез.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При подкожном введении величина абсолютной биодоступности составляет примерно 70%. После повторных инъекций препарата ГОНАЛ-ф наблюдается трехкратная кумуляция фоллитропина альфа в крови по сравнению с однократной инъекцией. Равновесная концентрация в крови достигается в течение 3–4 дней.

Распределение

После внутривенного введения фоллитропин альфа распределяется во внеклеточные

жидкости, причем начальный период его полувыведения из организма составляет приблизительно 2 часа, тогда как окончательный период полувыведения составляет примерно 24 часа. Величина равновесного объема распределения составляет 10 л

Элиминация

После подкожного введения величина общего клиренса составляет 0,6 л/ч. 1/8 введенной дозы фоллитропина альфа выводится почками.

5.3. Данные доклинической безопасности

На основании доклинических данных по безопасности, полученных в традиционных исследованиях токсичности введения разовой и повторных доз, а также генотоксичности, не было выявлено дополнительных данных об особом вреде для человека, кроме приведенных в других разделах этой Общей характеристики лекарственного препарата.

У крыс, которым на протяжении длительного времени вводили фармакологические дозы фоллитропина альфа (≥ 40 МЕ/кг/день), наблюдалось поражение фертильности, которое выражалось в снижении плодовитости.

В высоких дозах (≥ 5 МЕ/кг/день) фоллитропин альфа вызывал снижение числа жизнеспособных плодов без тератогенного влияния, и приводил к патологическим родам с частотой, сравнимой с наблюдаемой при применении мочевого менопаузального гонадотропина (чМГ). Однако, поскольку применение препарата ГОНАЛ-ф не показано при беременности, эти данные имеют ограниченное клиническое значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полоксамер 188

Сахароза

Метионин

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Натрия гидрофосфат дигидрат

м-Крезол

Фосфорная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После первого вскрытия

После первого вскрытия препарат может храниться не более 28 дней при температуре от 2 °С до 25 °С.

Временное хранение

Перед вскрытием и в пределах срока годности препарат может храниться вне холодильника при температуре не выше 25 °С до 3-х месяцев. По истечении 3-х месяцев его следует уничтожить, если он не был использован. Повторное помещение в холодильник не допускается.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2–8 °С).

Не замораживать.

Хранить шприц-ручку плотно закрытой колпачком для защиты от света.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,48 мл (содержит 300 МЕ), по 0,72 мл (содержит 450 МЕ), по 1,44 мл (содержит 900 МЕ) помещают в картридж из бесцветного боросиликатного стекла типа I. Картридж запаян с одной стороны колпачком из алюминия и галобутилкаучука и с другой стороны плунжером из галобутилкаучука.

Картридж помещают в шприц-ручку для инъекций.

Шприц-ручку с 8 (для дозировки 300 МЕ/0,48 мл), с 12 (для дозировки 450 МЕ/0,72 мл) или с 16 (для дозировки 900 МЕ/1,44 мл) одноразовыми иглами в контейнере вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия и с защитными стикерами, расположенными на боковых клапанах.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д.35

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru или drug.safety.russia@merckgroup.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д.35

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru или drug.safety.russia@merckgroup.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, г. Минск, Улица Притыцкого, 79-8, офис №10

Телефон: +375 (17) 336 77 89

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы, Проспект Сейфуллина, 502, офис №709

Телефон: +7 (727) 250 71 74

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

Республика Армения

Представительство (филиал) компании «Сона-Фарм» в Грузии

0186, Тбилиси, ул. Петра Кавтарадзе, 146

Телефон: +995 32 225 202

Адрес электронной почты: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004330)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

18 января 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ГОНАЛ-ф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.