| | | |
|---|---|---|
| ④ Napomáha umelému oplodneniu | **✔ GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml), prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok plv iol 1x1050 IU+1x solv. (1x skl.liek.- powd.+1x napl.skl.striek.- solv.+15x jednor.striek.)** | ◉ Vydať len pri vážnych diagnózach |

Dispenza?ný protokol 4.B - prípravky na ovariálnu stimuláciu

| Interné údaje: | |
|---|---|
| Dátum ostatnej revízie: | **2019-06-02 13:38:08** |
| Interné číslo záznamu: | **1739** |
| **Registračné informácie:** | |
| Aplikačná forma: | **prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok** |
| Registračné číslo produktu: | **EU/1/95/001/021** |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL): | **34642** |
| ATC klasifikácia III. stupňa: | **HLG03G - Gonadotropíny a iné stimulanciá ovulácie** |
| ATC klasifikácia IV. stupňa: | **HLG03GA - Gonadotropíny** |
| Stav: | **✔ Aktívny** |
| Výdaj: | **★ Viazaný** |
| V SR od: | **10/1995** |
| Cena orientačne [€]: | |

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml)
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 multidávková injekčná liekovka obsahuje follitropinum alfa 87 mikrogramov (rekombinantný humánny folikuly stimulujúci hormón - FSH) na to, aby sa podalo 77 mikrogramov, čomu zodpovedá 1050 IU. Folitropín alfa je tvorený bunkami ovárií čínskeho škrečka (CHO) metódami genetického inžinierstva.

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
Opis prášku: biele lyofilizované pelety
Opis rozpúšťadla: číry bezfarebný roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

• Anovulačné cykly (vrátane syndrómu polycystických ovárií, PCOD) u žien, ktoré nereagovali na liečbu citrátom klomifénu.
• Stimulácia dozrievania viacerých folikulov u pacientok podstupujúcich superovuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie (ART), ako sú in vitro fertilizácia (IVF), intratubárny transfer gamét (GIFT) a intratubárny transfer zygot (ZIFT).
• GONAL-f sa spája s aplikáciou luteinizačného hormónu (LH), ktorý sa odporúča podávať na stimuláciu vývoja folikulov u žien s výraznou deficienciou LH a FSH. Na základe klinických skúšok bola u žien vyžadujúcich si tento typ terapie definovaná endogénna hladina LH v sére < 1,2 IU/l.
• GONAL-f je súbežne s ľudským chóriovým gonadotropínom (hCG) indikovaný na stimuláciu spermiogenézy u mužov s vrodeným alebo získaným hypogonadizmom.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba liekom GONAL-f by sa mala začať pod dozorom lekára, ktorý má dostatočné skúsenosti s liečbou porúch fertility.
GONAL-f je určený na subkutánne podávanie. Prášok je potrebné rozpustiť bezprostredne pred podaním v priloženom rozpúšťadle. GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml) sa nesmie rekonštituovať s inými liekmi GONAL-f.

Odporučené dávkovanie GONAL-f je rovnaké ako pre urofolitropín. Klinické skúsenosti s Gonal–f ukázali, že denné dávky, dávkovací režim a monitorovanie liečby sa neodlišujú od v súčasnosti používaných liekov s obsahom urofolitropínu. V klinických štúdiách sa i napriek tomu dokázala vyššia účinnosť GONAL-f v porovnaní s urofolitropínom, čo sa prejavilo nižšou celkovou dávkou a kratšou dobou nevyhnutnej liečby potrebnej na dosiahnutie ovulácie. Bola dokázaná bioekvivalencia medzi ekvivalentnými dávkami GONAL-f (aplikovanými či už vo forme monodávkových alebo multidávkových liekov GONAL-f). Navrhuje sa dodržiavať odporučené počiatočné dávky, ktoré sú uvedené v nasledovnom texte.

Infertilita spôsobená anovulačnými cyklami (vrátane syndrómu PCOD)
Cieľom liečby liekom GONAL-f je vznik jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní hCG uvoľní vajíčko.
GONAL-f možno podávať ako sériu denných injekcií. U žien s menštruáciou by sa liečba mala začať počas prvých 7 dní menštruačného cyklu.

Liečba sa prispôsobuje individuálnej odpovedi pacientky, a je určená ultrazvukovým meraním veľkosti folikulu a/alebo meraním sekrécie estrogénov. Zvyčajná schéma dávkovania na začiatku liečby je 75-150 IU FSH denne. Táto dávka môže byť zvýšená

o 37,5 alebo 75 IU v sedem alebo lepšie v štrnásťdňových intervaloch, aby sa dosiahla adekvátna, no nie nadmerná odpoveď ovárií. Maximálna denná dávka zvyčajne nepresahuje 225 IU FSH. Ak sa počas 4 týždňov liečby nezistí odpoveď, cyklus treba zrušiť a v ďalšom cykle začať liečbu s vyššou štartovacou dávkou.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď ovárií, 24–48 hodín po poslednej injekcii GONAL-f sa podá jediná injekcia ľudského choriového gonadotropínu (hCG) v dávke 5000 IU až 10 000 IU. Pacientke sa odporučí, aby mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní tejto injekcie. Prípadne sa môže vykonať vnútromaternicová inseminácia (IUI).

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď ovárií, je potrebné liečbu prerušiť a hCG nepodať (pozri časť 4.4. Špeciálne upozornenie). Liečbu je potrebné znovu obnoviť v nasledujúcom cykle s použitím nižších dávok.

Ženy podrobujúce sa ovariálnej stimulácii s vývojom viacerých folikulov pred in vitro fertilizáciou alebo inou metódou asistovanej reprodukcie.
Bežne používaná schéma na superovuláciu spočíva v podaní 150 až 225 IU GONAL-f denne, začína sa druhý alebo tretí deň cyklu. Liečba pokračuje dovtedy, kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov v dávke, ktorá sa upravuje podľa individuálnej odpovede ovárií, ale zvyčajne nepresahuje 450 IU FSH na deň. Vo všeobecnosti sa adekvátny vývoj folikulov dosiahne v 10. deň liečby (interval sa pohybuje v rozmedzí od 5. do 20. dňa).

24–48 hodín po poslednej injekcii GONAL-f sa podá jediná injekcia lieku používaného na indukciu záverečného dozrievania folikulov, ktorý obsahuje 10 000 IU hCG.

V niektorých prípadoch sa na potlačenie endogénnej indukcie luteotropného hormónu (LH) a na kontrolu tonických hladín LH používa tzv. „down regulation“ s agonistom gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH). V tomto prípade sa GONAL-f začína podávať približne 2 týždne po začatí liečby agonistom, pričom sa následne pokračuje v podávaní oboch preparátov, až kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov. Napríklad po dvoch týždňoch podávania agonistu sa začne podávať 150-225 IU Gonal–f počas 7 dní. Ďalšia dávka sa upraví v závislosti od odpovede ovárií.

Celkové skúsenosti s in vitro fertilizáciou (IVF) poukazujú na to, že vo všeobecnosti je pomer úspešnosti liečby počas prvých 4 pokusov stabilný a následne potupne klesá.

Ženy bez ovulácie v dôsledku výraznej deficiencie LH a FSH
Deficiencia LH a FSH u žien (hypogonadotropný hypogonadizmus) je jedna z indikácií na liečbu GONAL-f v spojení s luteotropínom alfa, čo vedie k vzniku jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní ľudského choriového gonadotropínu (hCG)

uvoľní vajíčko. GONAL-f možno podávať v sérii denných injekcií súbežne s luteotropínom alfa. Vzhľadom na to, že ide o pacientky s amenoreou, ktoré majú zníženú endogénnu sekréciu estrogénov, liečbu možno začať kedykoľvek.

Liečba sa prispôsobuje individuálnej odpovedi pacientky, a je určená ultrazvukovým meraním veľkosti folikulu a meraním sekrécie estrogénov. Zvyčajná schéma dávkovania na začiatku liečby je 75 IU luteotropínu alfa a 75-150 IU FSH denne.

Pokiaľ je potrebné dávku FSH zvýšiť najvhodnejšie je dávku prispôsobovať v sedem alebo lepšie v štrnásťdňových intervaloch o 37,5-75 IU. Toto sa akceptuje v rozsahu trvania jedného cyklu až 5 týždňov.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď ovárií, 24–48 hodín po poslednej injekcii GONAL-f a luteotropínu alfa sa podá jediná injekcia ľudského choriogonadotropínu (hCG) v dávke 5 000 IU až 10 000 IU. Pacientke sa odporučí, aby mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní tejto injekcie. Prípadne sa môže vykonať vnútromaternicová inseminácia (IUI).

Nedostatok substancie s luteotropnou aktivitou (LH/hCG) počas luteotropnej fázy cyklu môže spôsobiť po ovulácii predčasné zlyhanie vzniku corpus luteum.

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď ovárií, je potrebné liečbu prerušiť a hCG nepodať. Liečbu je potrebné znovu obnoviť v nasledujúcom cykle za použitia nižších dávok.

Muži s hypogonadotropným hypogonadizmom
GONAL-f sa odporúča podávať v dávke 150 IU 3-krát týždenne súbežne s hCG, a to minimálne po dobu 4 mesiacov. Ak sa po tomto období nezistí odpoveď, v kombinovanej liečbe možno pokračovať; súčasné klinické skúsenosti ukázali, že na dosiahnutie spermiogenézy môže byť nevyhnutná až 18 mesačná liečba.

## 4.3 Kontraindikácie

GONAL-f sa nesmie podávať pri:
- precitlivenosti na folitropín alfa, FSH alebo na pomocné látky obsiahnuté v lieku,
- nádoroch hypotalamu a hypofýzy.
U žien pri:
- zväčšení ovárií alebo ovariálnych cystách, ktoré nie sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií,
- gynekologickom krvácaní neznámej príčiny,
- karcinóme ovárií, maternice alebo prsníka.

GONAL-f sa nesmie podávať, pokiaľ nie je pravdepodobné, že sa dosiahne efektívna odpoveď, napr.:
U žien pri:
- primárnom ovariálnom zlyhaní,
- malformácii vonkajších rodidiel, ktorá je inkompatibilná s graviditou,
- špecifických nádoroch maternice, ktoré sú inkompatibilné s graviditou.

U mužov pri:
- primárnom testikulárnom zlyhaní.

**4.4 Špeciálne upozornenie**

GONAL-f je potenciálna gonadotropná substancia, ktorá môže vyvolať mierne až závažné nežiaduce reakcie. Vzhľadom na tieto skutočnosti sa môže GONAL-f užívať iba pod dozorom lekára, ktorý má dostatočné skúsenosti s liečbou porúch fertility.

Liečba gonadotropínom si vyžaduje určitý čas osobitný prístup lekára a zdravotníckeho personálu, a tiež dostupné vhodné monitorovacie zariadenia. Na bezpečné a efektívne používanie GONAL-f u žien je potrebné monitorovanie odpovede ovárií, a to buď ultrazvukovými metódami alebo v ich kombinácii s meraním hladiny estrogénov v sére na štandardnej úrovni. Jednotlivé pacientky môžu reagovať na podávanie FSH rôznym stupňom variability. U niektorých pacientok je odpoveď veľmi malá. Najnižšia účinná dávka vo vzťahu k pacientom môže byť použitá pre obe pohlavia mužov aj ženy.

GONAL-f si smú sami podávať len tí pacienti, ktorí sú vysoko motivovaní, adekvátne zaškolení a v prípade potreby majú možnosť konzultácie. Počas vyškolenia pacientov, ktorí si budú liek podávať sami, je potrebné zohľadniť špeciálne inštrukcie na použitie multidávkových a/alebo monodávkových liekov.

Z dôvodu vzniku miestnych reakcií na benzylalkohol je potrebné striedať miesta vpichu injekcie počas nasledujúcich dní.

Prvú injekciu GONAL-f treba podať pod priamym lekárskym dohľadom.

Liečba žien
Pred začatím liečby je potrebné u oboch partnerov vyšetriť fertilitu, pričom treba zohľadniť aj prípadné kontraindikácie gravidity. Osobitne je potrebné vylúčiť hypothyreoidizmus, hypofunkciu kôry nadobličiek, hyperprolaktinémiu, nádory hypotalamu a hypofýzy, a v prípade ich potvrdenia začať špecifickú liečbu.

Pacientky, ktoré sa podrobujú liečbe na vyvolanie dozrievania folikulov, či už v rámci liečby anovulačnej fertility alebo metódami asistovanej reprodukcie majú zvýšené riziko zväčšenia ovárií alebo vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu. Dodržiavanie odporúčaného dávkovania, dávkovacieho režimu a starostlivé monitorovanie liečby minimalizuje výskyt takýchto prípadov. Rýchla interpretácia indikácie vývoja a dozrievania folikulov si vyžaduje skúseného lekára, ktorý má dostatočné skúsenosti s interpretáciou relevantných testov.
Klinické výskumy ukázali, že zvýšená citlivosť ovárií na GONAL-f vzniká po jeho súbežnej aplikácii s luteotropínom alfa. Pokiaľ je potrebné dávku FSH zvýšiť najvhodnejšie je dávku prispôsobovať v sedem alebo lepšie v štrnásťdňových intervaloch o 37,5-75 IU.

Neboli vykonané priame porovnania GONAL-f/LH k ľudskému menopauzálnemu gonadotropínu (hMG). Porovnania s údajmi z minulosti naznačili, že pomer ovulácie získaný po aplikácii GONAL-f/LH je podobný ako ten, ktorý je možné získať po podaní hMG.

Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)
OHSS je chorobný stav odlišný od nekomplikovaného zväčšenia ovárií. OHSS je syndróm, ktorý sa môže prejavovať zvyšujúcim sa stupňov ťažkostí. Charakteristickými znakmi sú zväčšenie vaječníkov, vysoká hladina pohlavných hormónov (steroidov) a zvýšená permeabilita ciev, ktorá môže vyústiť do akumulácie tekutín v peritoneálnej, pleurálnej a zriedkavo aj perikardiálnej dutine.
Nasledovné symptómy môžu byť pozorované pri ťažkej forme OHSS: bolesti brucha, abdominálna distenzia, nadmerné zväčšenie vaječníkov, prírastok telesnej hmotnosti, dyspnoe, oligúria, gastrointestinálne symptómy ako sú nauzea, vracanie, hnačky. Klinicky významné sú hypovolémia, hemokoncentrácia, porušená rovnováha elektrolytov, ascites, pleurálna efúzia, hydrothorax, akútne bolesti pľúc, trombolytické komplikácie.

Nadmerná odpoveď ovárií na liečbu gonadotropínom vedie len zriedkavo k vzniku OHSS, ak sa nepodá hCG, ktorý spúšťa proces ovulácie. V prípade vzniku ovariálneho hypestimulačného syndrómu sa hCG nesmie podať a pacientke sa odporúča sexuálna abstinencia alebo používanie mechanickej antikoncepcie najmenej 4 dni. OHSS môže rýchlo progredovať (za 24 hodín až niekoľko dní), a tým sa môže vyvinúť závažný chorobný stav. Z tohto dôvodu je potrebné pacientku sledovať najmenej 2 týždne po aplikácii hCG.

Na minimalizáciu rizika vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS) alebo viacpočetnej gravidity sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie a meranie hladiny estradiolu. Pri anovulačných cykloch je riziko vzniku OHSS a viacpočetnej gravidity

zvýšené, ak je hladina estradiolu v sére > 900 pg/ml (3 300 pmol/l) a sú prítomné viac ako tri folikuly s priemerom 14 mm a viac.
Pri ART je zvýšené riziko vzniku OHSS pri hladine estradiolu > 3 000 pg/ml (11 000 pmol/l) a je prítomných viac ako 20 folikulov s priemerom 12 mm a viac.
Ak je hladina estradiolu > 5 500 pg/ml (20 200 pmol/l) a celkovo je prítomných viac ako 40 folikulov, hCG sa nesmie podať.

Dodržiavanie odporučených dávok GONAL-f, dávkovacieho režimu a starostlivé monitorovanie liečby minimalizuje výskyt vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu a viacpočetnej gravidity (pozri časť 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania a časť 4.8. Nežiaduce účinky). V prípade použitia metód asistovanej reprodukcie sa môže znížiť výskyt hyperstimulácie aspiráciou folikulov pred ovuláciou.

Vznik gravidity môže mať za následok ťažší a dlhší priebeh OHSS. OHSS sa najčastejšie vyskytuje po prerušení hormonálnej liečby s maximom výskytu 7. až 10. deň po prerušení liečby. Zvyčajne OHSS ustúpi spontánne alebo so začiatkom menštruácie.

Ak sa vyskytne ťažká forma OHSS, je potrebné liečbu gonadotropínom prerušiť, pacientku hospitalizovať a začať špecifickú liečbu OHSS.

Tento syndróm sa najčastejšie vyskytuje u pacientok so syndrómom polycystických ovárií.

Viacpočetná gravidita
Viacpočetná gravidita, osobitne vysokého stupňa, prináša zvýšené riziko neželaného tehotenstva a perinatálnych komplikácií.
U pacientok, ktoré podstupujú indukciu ovulácie s GONAL-f je zvýšené riziko viacpočetnej gravidity v porovnaní so zdravou populáciou. Vo väčšine takýchto prípadov ide o dvojčatá. Na minimalizáciu rizika vzniku viacpočetnej gravidity sa odporúča starostlivý monitoring odpovede ovárií.

Počet viacpočetných gravidít pri metódach asistovanej reprodukcie závisí od počtu transferov embryí, ich kvalite a veku pacientky.

Každá pacientka by mala byť pred liečbou oboznámená s potenciálnym rizikom vzniku viacpočetnej gravidity.

Potrat
Incidencia vzniku samovoľných potratov alebo potratov vyvolaných abortáciou je u pacientok podstupujúcich stimulácia dozrievania viacerých folikulov na indukciu ovulácie alebo po metódach asistovanej reprodukcie vyššia ako v zdravej populácii.

Mimomaternicová gravidita
U žien s poruchami vajíčkovodov je riziko vzniku mimomaternicovej gravidity či už po spontánnom oplodnení, alebo po liečbe fertility. Výskyt vzniku mimomaternocovej gravidity sa pohybuje v rozmedzí 2-5% po IVF, kým v normálnej populácii medzi hodnotami 1-1,5%.

Nádory pohlavných orgánov
Bol pozorovaný vznik neoplazmy v ováriách a v iných reprodukčných orgánoch. U žien, ktoré sa podrobili terapii infertility sa vyskytol vznik malígnych aj benígnych nádorov. Doposiaľ však nie je dokázaná priama súvislosť zvýšeného rizika vzniku nádorov u žien s neplodnosťou po liečbe gonadotropínom.

Vrodené malformácie
Výskyt vzniku vrodených malformácií po metódach asistovanej reprodukcie môže byť mierne zvýšený v porovnaní s prirodzenou graviditou. Pravdepodobne to môže byť zapríčinené rozdielmi charakteristík rodičov (napr. vek matky, charakter spermií) a viacpočetnou graviditou.

Tromboembólia
U žien je všeobecne zvýšené riziko vzniku tromboembólie v súvislosti s osobnou alebo rodinnou anamnézou. Liečba gonadotropínom môže toto riziko ešte zvýšiť. U týchto žien je potrebné zvážiť prínos úžitku liečby so vznikom rizika ochorenia. Bolo tiež zaznamenané, že samotná gravidita môže prinášať zvýšené riziko vzniku tromboembólie.

Liečba mužov
Zvýšené koncentrácie endogénneho FSH sú indikátorom primárneho zlyhania gonád. Títo pacienti nereagujú na liečbu GONAL-f/hCG.

Na zhodnotenie odpovede na liečbu sa odporúča vyšetrenie ejakulátu 4 až 6 mesiacov po začatí liečby.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie GONAL-f s inými liečivami, ktoré sa používajú na stimuláciu ovulácie (napr. hCG, citrát klomifénu) môže zosilňovať folikulárny vývoj, zatiaľ čo súbežné podávanie GnRH vedie k hyposenzibilizácii hypotalamu, čo si môže vyžiadať zvýšenie dávky GONAL-f potrebnej na dosiahnutie adekvátnej odpovede ovárií. Klinicky významné liekové interakcie GONAL-f s inými liekmi neboli hlásené.

GONAL-f by sa nemal podávať v jednej injekčnej striekačke spolu s inými liečivami.

## 4.6 Používanie v gravidite a počas laktácie

Používanie v gravidite
GONAL-f sa nesmie podávať počas gravidity. Po kontrolovanom ovariálnom hyperstimulačnom syndróme nebol zaznamenaný teratogénny efekt GONAL-f. Tieto klinické údaje však nie sú dostatočné na to, aby sme mohli vylúčiť teratogénny účinok rekombinantného hFSH. Nebol tiež pozorovaný vznik malformácií plodu. V štúdiách so zvieratami neboli pozorované teratogénne účinky.

Používanie počas laktácie
GONAL-f sa nesmie podávať počas laktácie. Sekrécia prolaktínu počas laktácie sa môže spájať so znížením pravdepodobnosti stimulácie ovárií.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Doposiaľ neboli vykonané štúdie vplyvu GONAL-f na schopnosť pacienta viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Liečba žien
Veľmi časté (>1/10)
- ovariálne cysty,
- mierne až závažné lokálne reakcie v mieste vpichu injekcie (bolesť, sčervenanie, modriny, opuch a/alebo podráždenie),
- bolesti hlavy.

Časté (1/100- 1/10)
- mierna až stredná forma OHSS (viď časť 4.4. Špeciálne upozornenie)
- bolesti brucha, gastrointestinálne ťažkosti ako sú nauzea, vracanie, hnačka, kŕče a nadúvanie brucha).

Menej časté (1/1000-1/100)
- ťažká forma OHSS (viď časť 4.4 Špeciálne upozornenie).

Zriedkavé (1/10000 – 1/1000)
- posuny ovárií, komplikovaná forma OHSS.

Veľmi zriedkavé (<1/10000)
- tromboembólia, zvyčajne spojená s ťažkou formou OHSS,
- mierne systémové alergické reakcie (erytém, vyrážka, sčervenanie tváre).

Liečba u mužov
Časté (1/100- 1/10)
- gynekomastia, akné a nárast telesnej hmotnosti.

### 4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania GONAL-f nie sú známe, možno však očakávať vznik ovariálneho hyperstimulačného syndrómu, ktorý je popísaný v špeciálnych upozorneniach

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormón, gonadotropíny
ATC: G03G AO5

GONAL-f je preparát s obsahom folikuly stimulujúceho hormónu, ktorý je tvorený bunkami ovárií čínskeho škrečka (CHO) metódami genetického inžinierstva. Najvýznamnejším účinkom u žien, ktorý vyplýva z parenterálneho podania FSH, je vývoj zrelých Graafových folikulov.
V klinických pokusoch boli pacienti s ťažkou deficienciou FSH a LH definovaný na základe endogénnej hladiny LH v sére < 1,2 IU/l po meraní v ústredných laboratóriách. I napriek tomuto je potrebné vziať do úvahy rozličné hodnoty hladín LH, ktoré boli merané v rôznych laboratóriách.
U mužov s nedostatkom FSH Gonal–f spolu s hCG podávaný aspoň počas 4 mesiacov indukuje spermiogenézu.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. podaní sa GONAL-f distribuuje do extracelulárneho priestoru so začiatočným polčasom približne 2 hodiny a eliminuje sa s tela s terminálnym polčasom približne 1 deň. Distribučný objem v rovnovážnom stave a celkový klírens sú 10 l a 0,6 l/hod. 1/8 dávky sa vylúči močom.

Absolútna biologická dostupnosť po subkutánnom podaní je približne 70%. Po opakovanom podaní sa GONAL-f trojnásobne kumuluje a v priebehu 3 až 4 dní dosahuje rovnovážny stav. U žien s potlačenou endogénnou sekréciou gonadotropínov sa GONAL-f ukázal účinný v stimulácii dozrievania folikulov a tvorby steroidov i napriek nedetekovateľným koncentráciám LH.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V rozsiahlych toxikologických a mutagénnych štúdiách, ako aj v štúdiách na zvieratách (psy, potkany, opice) akútnych i chronických (do 13 a 52 týždňov) sa nezistili nijaké závažné skutočnosti.

Po jednorázovej subkutánnej injekcii nariedeného roztoku 0,9% benzylalkoholu a samotného 0,9% roztoku benzylalkoholu králikom sa zaznamenal vznik miernej hemoragie a subakútny zápal. Po jednorázovej intamuskulárnej injekcii vznikol mierny zápal spojený s degeneratívnymi zmenami.

Porucha fertility bola zaznamenaná u potkanov, ktoré boli dlhodobo vystavené dávkam folitropínu alfa yle="text-decoration: underline;">>40 IU/kg/deň.

Vo vysokých dávkach (yle="text-decoration: underline;">> 5 IU/kg/deň) folitropín alfa spôsobil úbytok počtu živo narodených plodov bez toho, že by bol teratogénny alebo pôsobil distokiu, podobnú ako bola pozorovaná po podávaní močového hMG. Keďže je GONAL-f kontraindikovaný počas gravidity, tieto údaje majú obmedzený klinický význam.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok na injekčný roztok: saccharosum, natrii dihydrogenophosphas monohydricus, natrii hydrogenophosphas dihydricus, acidum phosphoricum 85%, natrii hydroxidum.
Rozpúšťadlo: aqua ad iniectabilia, alcohol benzylicus.

## 6.2 Inkompatibility

Vzhľadom na nedostatok štúdií zameraných na posúdenie inkompatibility sa nesmie liek miešať s inými liečivami.

## 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov
Po otvorení a nariedení je roztok stabilný 28 dní.
Uchovávajte pri teplote do 25°C. Nezmrazujte.

## 6.4 Upozornenie na podmienky a spôsob skladovania

Pred nariedením uchovávajte pri teplote do 25°C, v originálnom balení.
Po nariedení uchovávajte pri teplote do 25°C. Nezmrazujte. Uchovávajte v originálnom balení.

## 6.5 Vlastnosti a zloženie obalu, veľkosť balenia

Prášok: je balený v 3 ml injekčných liekovkách z neutrálneho skla (typ I), liekovky sú chránené brómbutylovou zátkou a hliníkovým prstencom.
Rozpúšťadlo: je balené v 2 ml naplnených injekčných striekačkách (typ I), s nehrdzavejúcou oceľovou ihlou.
Aplikačná injekčná striekačka je vyrobená z polypropylénu (PP) a má pevne fixovanú ihla z ocele. Písomná informácia, papierová skladačka.
Veľkosť balenia:
1 injekčná liekovka liečiva s 1 naplnenou injekčnou striekačkou rozpúšťadla na rozpúšťanie a 15 injekčných striekačok na aplikáciu liečiva ciachovaných podľa jednotiek FSH.

## 6.6 Upozornenie na spôsob zaobchádzania s liekom

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml) sa musí rozpustiť v 2 ml rozpúšťadla bezprostredne pred použitím.
GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml) sa nesmie miešať spolu s inými liekmi GONAL-f.
Na rozpúšťanie sa smie použiť iba priložené rozpúšťadlo v naplnenej injekčnej striekačke a hneď po použití zneškodniť podľa lokálnych požiadaviek. V papierovej skladačke multidávkového GONAL-f je skupina aplikačných injekčných striekačok ciachovaných podľa jednotiek FSH. Alternatívne možno použiť injekčné striekačky s objemom 1 ml, ciachovaných v ml s pevne fixovanou ihlou, ktorá môže byť použitá na subkutánnu aplikáciu. 1 ml nariedeného roztoku obsahuje 600 IU r-hFSH.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené objemy jednotlivých dávok liečiva na základe predpísanej dávky:

| Dávka (IU) | Objem určený na aplikáciu (ml) |
|---|---|
| 75 | 0.13 |
| 150 | 0.25 |
| 225 | 0.38 |
| 300 | 0.50 |
| 375 | 0.63 |
| 450 | 0.75 |

Jednotlivé nariedené injekčné liekovky sú určené len pre jedného pacienta. Pacient si musí pripraviť injekčný roztok a okamžite ho použiť. Ďalšiu injekciu si aplikuje v nasledujúci deň v tom istom čase.

Nepoužívajte roztok ak po nariedení obsahuje pevné častice alebo nie je číry.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londýn E14 9TP
Veľká Británia

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

## 9. DÁTUM REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

## 10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

jún 2003

---

Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

PRÍLOHA Č.3 K ROZHODNUTIU O REGISTRÁCII, EV. Č.: R-0923/2002

Písomná informácia pre používateľa

Pred použitím lieku si pozorne prečítajte písomnú informáciu. Uchovajte si ju, pretože je pravdepodobné, že si ju budete potrebovať prečítať opakovane. V prípade iných nejasností sa obráťte na lekára alebo lekárnika. Liek bol predpísaný vám a nepodávajte ho nikomu inému. Mohol by mu uškodiť, a to aj v prípade, že má rovnaké príznaky, ako vy.

Obsah písomnej informácie:

1. Čo je GONAL-f a na čo sa používa?

2. Skôr než začnete používať GONAL-f

3. Ako používať GONAL-f

4. Možné nežiaduce účinky

5. Uchovávanie GONAL-f

## 6. Iné informácie

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml)

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Follitropinum alfa.

Zloženie lieku

Liečivo: follitropinum alfa (folitropín alfa) 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml). Folitropín alfa je tvorený bunkami ovárií čínskeho škrečka (CHO) metódami genetického inžinierstva.

Pomocné látky:

Prášok na injekčný roztok: saccharosum (sacharóza), natrii dihydrogenophosphas monohydricus (monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného), natrii hydrogenophosphas dihydricus (dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného), acidum phosphoricum 85% (koncentrovaná kyselina fosforečná), natrii hydroxidum (hydroxid sodný).

Rozpúšťadlo: aqua ad iniectabilia (voda na injekciu), alcohol benzylicus (benzylalkohol).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Serono Europe Ltd.

56 Marsh Wall

Londýn E14 9TP

Veľká Británia

Výrobca:

Industria Farmaceutica Serono S.p.A.

Zona Industriale di Modugno

Bari

Taliansko

## 1. ČO JE GONAL-F A NA ČO SA POUŽÍVA?

GONAL-f je dostupný ako prášok a rozpúšťadlo na prípravu injekčného roztoku.

Prášok: biele lyofilizované pelety

Rozpúšťadlo: číry bezfarebný roztok

Dodáva sa v balení 1 injekčná liekovka prášku s 1 naplnenou injekčnou striekačkou rozpúšťadla a s 15 injekčnými striekačkami na aplikáciu ciachovanými podľa jednotiek FSH.

Jedna multidávková injekčná liekovka prášku obsahuje 1200 IU folitropínu alfa, jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 2 ml rozpúšťadla. Folitropín alfa je rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón a patrí do farmakoterapeutickej skupiny: Hormóny, ľudský gonadotropín.

Indikácie

Liek sa má užívať výlučne pod prísnym lekárskym dohľadom.

· GONAL-f sa môže použiť na vyvolanie ovulácie (uvoľnenie dozretého vajíčka z vaječníkov) u žien, ktoré nemajú ovuláciu a ktoré nereagujú na liečbu citrátom klomifénu.

· GONAL-f sa používa na stimuláciu dozrievania folikulov (teda niekoľkých vajíčok) u žien, ktoré sa podrobujú metódam asistovanej reprodukcie ako sú napr. mimotelové oplodenie (in vitro fertilizácia), intratubárny transfer gamét alebo intratubárny transfer zygot.

· U žien, ktoré nemajú ovuláciu v dôsledku veľmi nízkej tvorby hormónov fertility (hormóny ovplyvňujúce oplodnenie - FSH a LH) v hypofýze; v takýchto prípadoch sa GONAL-f užíva spolu s iným hormónom nazývaným lutropín alfa (rekombinantný ľudský luteinizačný hormón) na vyvolanie ovulácie.

· GONAL-f sa používa v kombinácii s ďalšími liekmi, ľudským choriogonadotropínom (hCG) na vyvolanie spermiogenézy u mužov, ktorí sú neplodní v dôsledku hormonálnej nedostatočnosti.

## 2. SKÔR NEŽ ZAČNETE POUŽÍVAŤ GONAL-F

Pred začiatkom liečby musí byť vám i vášmu partnerovi vyšetrená plodnosť.

GONAL-f nesmiete užívať v prípade, ak sa u vás vyskytol niektorý z uvedených stavov:

* precitlivenosť na folikuly stimulujúci hormón alebo na pomocné látky obsiahnuté v lieku,

* nádor hypotalamu a podmozgovej žľazy.

U žien:

* zväčšenie vaječníkov alebo cysta vaječníka (netýka sa syndrómu polycystických ovárií),

* krvácanie z rodidiel neznámeho pôvodu,

* rakovina vaječníkov, maternice alebo prsníkov.

Liek by sa nemal používať vtedy, ak jestvujú dôvody, ktoré neumožňujú normálne tehotenstvo, ako sú napr. predčasná menopauza, vrodená vývojová deformácia tvaru pohlavných orgánov alebo špecifické nádory maternice.

U mužov:

GONAL-f nesmú užívať muži s trvalým poškodením semeníkov.

Doposiaľ neboli vykonané štúdie vplyvu Gonal–f na schopnosť pacienta viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Kedy možno GONAL-f užívať len za osobitých podmienok:

U žien liečba zvyšuje riziko vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS) (viď. časť Možné nežiaduce účinky). Ak sa u vás nedostaví ovulácia, za predpokladu dodržania odporučených dávok a schémy podávania, výskyt vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu je nepravdepodobný. Počas liečby GONAL-f vzniká OHSS zriedkavo, ak sa nepodá liek určený na záverečné dozretie folikulov (obsahujúci ľudský choriogonadotropín - hCG). Preto je žiaduce v prípadoch rozvíjajúceho sa OHSS hCG nepodať a zdržať sa najmenej 4 dni pohlavného styku alebo používať mechanickú antikoncepciu.

Riziko vzniku viacpočetnej gravidity po použití niektorej z metód asistovanej reprodukcie závisí od počtu prenesených oocytov/embryí. U pacientok, ktoré podstúpili vyvolanie ovulácie, je výskyt viacpočetných tehotenstiev častejší než v zdravej populácii. Toto riziko možno minimalizovať dodržiavaním odporučených dávok a schémy podávania. Výskyt spontánnych potratov je vyšší než v zdravej populácii, ale porovnateľný s výskytom potratov u žien s inými poruchami plodnosti.

Neboli popísané vážne alergické reakcie na GONAL-f. Ak sa u vás vyskytla alergia na podobné typy liekov, oznámte to lekárovi.

U mužov je zvýšená hladina FSH v krvi ukazovateľom poškodenia semeníkov. Pri takejto indikácii je GONAL-f zvyčajne neúčinný. S cieľom monitorovať liečbu, vás môže lekár po 4 až 6 mesiacoch od začiatku liečby požiadať o ejakulát na analýzu spermií.

Tehotenstvo a dojčenie:

GONAL-f nie je indikovaný v čase tehotenstva a dojčenia.

Pri užívaní iných liekov:

Prosím, informujte lekára alebo lekárnika o liekoch, ktoré užívate na lekársky predpis, ako aj o užívaní voľnopredajných liekoch.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml) sa nesmie miešať s inými liekmi v tej istej injekčnej striekačke.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml (77 mikrogramov/1,75 ml) sa nesmie miešať s inými liekmi

GONAL-f v tej istej injekčnej liekovke alebo injekčnej striekačke.

## 3. AKO UŽÍVAŤ GONAL-F

GONAL-f užívajte vždy presne podľa pokynov lekára. V prípade nejasností sa obráťte na lekára alebo lekárnika.

Akú dávku GONAL-f máte užívať a ako často?

Ženy, ktoré nemajú ovuláciu a majú nepravidelnú menštruáciu alebo nemajú menštruáciu.

GONAL-f sa zvyčajne podáva každý deň . Ak máte menštruáciu, liečba by mala začať počas prvých 7 dní menštruačného cyklu.

Bežne používaný režim začína dávkou 75-150 IU (0.13-0.25 ml) FSH denne. Táto dávka sa môže zvýšiť o 37,5-75 IU v 7 alebo vhodnejšie 14-dňových intervaloch ak je to nevyhnutné, aby sa docielila adekvátna, ale nie nadmerná odpoveď. Maximálna denná dávka zvyčajne nie je vyššia ako 225 IU FSH (0.38 ml). Ak váš lekár nepozoroval odpoveď po 4 týždňoch liečby, liečebný cyklus je potrebné ukončiť. Na nasledujúci cyklus vám lekár predpíše liečbu s vyššou počiatočnou dávkou než v predchádzajúcom cykle.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď, 24–48 hodín po podaní poslednej injekcie GONAL-f sa podá jediná injekcia ďalšieho lieku - hCG. Odporúča sa, aby ste mali pohlavný styk v deň podania tohto druhého lieku a na nasledujúci deň.

Ak nastane nadmerná odpoveď, liečbu je potrebné ukončiť, a hCG nepodať (viď. časť Možné nežiaduce účinky). Na nasledujúci cyklus vám lekár predpíše liečbu s nižšou dávkou než v predchádzajúcom cykle.

Ženy, ktoré sa podrobujú vyvolaniu tvorby viacerých folikulov pred mimomaternicovým oplodnením alebo iným metódam asistovanej reprodukcie.

Bežne používaným režimom na vyvolanie superovulácie je denná aplikácia 150-225 IU (0.25-0.38 ml) GONAL-f, počnúc 2. alebo 3. dňom cyklu. Liečba pokračuje, až kým sa nedosiahne adekvátny vývoj (odhad na základe vyšetrenia krvi a/alebo ultrazvukového vyšetrenia), dávka sa upravuje podľa vašej odpovede, pričom zvyčajne nie je vyššia ako 450 IU (0.75 ml) denne. Adekvátny vývoj folikulov sa väčšinou dosiahne na 10. deň liečby (pohybuje sa v rozsahu od 5. do 20. dňa).

Na vyvolanie záverečného dozretia folikulu sa 24–48 hodín po poslednej injekcii GONAL-f podá jediná injekcia ľudského choriogonadotropnínu (hCG) v dávke až do 10 000 IU.

V iných prípadoch sa agonista gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH) používa na reguláciu v zmysle útlmu. V takýchto prípadoch sa podávanie GONAL-f začne približne 2 týždne po začiatku liečby agonistom, pokračuje sa spoločne až do dosiahnutia adekvátneho vývoja folikulov. Napríklad po 2 týždňoch liečby agonistom sa začne podávať GONAL-f v dávke 150-225 IU počas 7 dní. Dávka sa potom upraví podľa odpovede vaječníkov.

Ženy, ktoré nemajú ovuláciu a menštruáciu a majú diagnostikovaný výrazný nedostatok FSH a LH

Najvhodnejšiu dávku a schému dávkovania liečebného cyklu určí lekár.

GONAL-f sa zvyčajne podáva každý deň až do troch týždňov súbežne s injekciami luteotropínu alfa. Zvyčajná počiatočná dávka GONAL-f je 75-150 IU (0,13-0,25 ml) spolu s 75 IU luteotropínu alfa.

Na základe odpovede môže lekár dávku GONAL-f zvyšovať najvhodnejšie o 37,5-75 IU v sedem alebo lepšie v štrnásťdňových intervaloch.

Ak lekár nezaznamenal odpoveď vaječníkov po 3 týždňoch liečby, cyklus je potrebné ukončiť. Na nasledujúci cyklus vám lekár predpíše liečbu s vyššou počiatočnou dávkou než v predchádzajúcom cykle.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď ovárií, 24–48 hodín po poslednej injekcii GONAL-f a luteotropínu alfa sa podá jediná injekcia ľudského choriogonadotropínu (hCG). Odporúča sa, aby ste mali pohlavný styk v deň podania tohto druhého lieku a na nasledujúci deň. Prípadne sa môže vykonať vnútromaternicová inseminácia (IUI).

Ak nastane nadmerná odpoveď, liečbu je potrebné ukončiť, a hCG nepodať (viď. časť Možné nežiaduce účinky). Na nasledujúci cyklus vám lekár predpíše liečbu s nižšou dávkou než v predchádzajúcom cykle.

Neplodní muži s hormonálnou nedostatočnosťou

GONAL-f sa zvyčajne predpisuje v dávke 150 IU (0,25 ml) 3-krát týždenne v kombinácii s ďalším liekom hCG, a to počas 4 mesiacov. Ak sa počas tohto obdobia liečby nezistí odpoveď, vaša liečba môže trvať ešte najmenej 18 mesiacov.

Ako sa má GONAL-f podávať?

GONAL-f je určený na podkožnú aplikáciu.

Ak si GONAL-f aplikujete sami, prečítajte si, prosím, nasledovné pokyny:

Jednotlivé nariedené injekčné liekovky sú určené len pre jedného pacienta. Pacient si musí pripraviť injekčný roztok a okamžite ho použiť. Ďalšiu injekciu si aplikuje v nasledujúci deň v tom istom čase.

Lekár vám predpíše dávku GONAL-f v IU. Môžete použiť jednu z 15 aplikačných injekčných striekačok ciachovaných podľa jednotiek FSH.

1. Umyte si ruky. Venujte pozornosť tomu, aby vaše ruky a pomôcky, ktoré používate boli čo najčistejšie.

2. Pripravte si všetko, čo potrebujete: nájdite si čisté miesto a položte naň všetko potrebné (dva tampóny namočené v alkohole, 2 ml naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom, injekčná liekovka s obsahom GONAL-f a injekčná striekačka na aplikáciu).

Viď. obrázok

3. Príprava injekčného roztoku: Budete potrebovať 2 ml naplnenú injekčnú striekačku obsahujúcu číry roztok (rozpúšťadlo) a jednu injekčnú liekovku GONAL-f (biely prášok).

Odstráňte ochrannú čiapočku

z injekčnej liekovky GONAL-f a z rozpúšťadla naplnenej injekčnej striekačky. Vsuňte naplnenú injekčnú striekačku rozpúšťadla do injekčnej liekovky GONAL-f a pomaly vstreknite objem celého rozpúšťadla (2 ml) do injekčnej liekovky s práškom. Odstráňte injekčnú striekačku použitú na rozpúšťanie z injekčnej liekovky a vyhoďte ju.

**4. Vezmite si injekčnú striekačku na aplikáciu, vyplňte ju vzduchom na predpísanú dávku. Jemne potraste injekčnú liekovku GONAL-f**

s rozpúšťadlom. Vsuňte ihlu do injekčnej liekovky, pretočte injekčnú liekovku na uzáver a uvoľnite vzduch do injekčnej liekovky a natiahnite predpísanú dávku GONAL-f do injekčnej striekačky určenej na aplikáciu.

**5. Odstráňte všetky vzduchové bubliny: Ak vidíte vzduchové bubliny v injekčnej striekačke, podržte injekčnú striekačku ihlou**

smerom nahor a jemne na ňu poklopte až dovtedy pokým sa všetok vzduch nezhromaždí na povrchu. Vzduch zo striekačky vytlačte.

**6. Aplikácia roztoku: Lekár alebo zdravotná sestra vám iste poučili, kde si máte injekciu pichnúť (napr. v oblasti brucha alebo na prednú stranu stehna). Vybrané miesto si potrite tampónom namočeným v alkohole. Zvraštite kožu**

a do nej vpichnite ihlu pod 45° až 90° uhlom. Vstreknite do kože, tak, ako ste boli

poučení. Nepodávajte priamo do žily. Roztok aplikujte pomalým stláčaním piestu. Na aplikáciu si nechajte toľko času, koľko potrebujete na podanie celého objemu injekcie. Rýchlo vyberte ihlu a kožu očistite cirkulujúcim pohybom tampónu namočeného v alkohole.

**7. Odstráňte všetky použité veci: Ihneď po ukončení aplikácie injekcie bezpečne odstráňte použité injekčné striekačky, najvhodnejšie do priloženého nádobky. Pri ďalšej aplikácii nariedeného roztoku GONAL-f, opakujte kroky 4. až 7.**

**8. Nariedený roztok je určený pre vás a nesmie byť podávaný iným pacientom.**

Čo sa stane, ak použijete väčšie množstvo GONAL-f, ako je predpísané?

Účinky z predávkovania GONAL-f nie sú známe, je však možné očakávať vznik ovariálneho hyperstimulačného syndrómu, ktorý je popísaný v časti “Možné nežiaduce účinky”. Avšak vznik syndrómu sa môže vyskytnúť až po aplikácii hCG (viď. časť „Kedy možno GONAL-f používať len za osobitých podmienok“).

Ak si zabudnete podať GONAL-f:

V prípade, že zabudnete užiť jednu dávku neužívajte dvojitú dávku a vyhľadajte, prosím, lekára.

4. MOŽNÉ NEŽIADUCE ÚČINKY

Podobne, ako iné lieky, aj GONAL-f môže mať nežiaduce účinky.

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky sú ovariálne cysty, bolesti hlavy a lokálne reakcie v mieste vpichu injekcie (bolesť, sčervenanie, krvná podliatina, opuch a/alebo podráždenie).

Z dôvodu lokálnych reakcií na benzylalkohol je potrebné v nasledujúcich dňoch podať injekcie na iné miesto.

V niektorých prípadoch, keď je po liečbe GONAL-f aplikovaný ľudský choriogonadotropín, dochádza k vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (viď. časť „Kedy možno GONAL-f používať len za osobitých podmienok“). Tento syndróm sa vyznačuje prítomnosťou veľkých ovariálnych cýst. K prvým príznakom ovariálneho hyperstimulačného syndrómu patrí bolesť v podbruší, môže byť prítomná nauzea, vracanie a nárast telesnej hmotnosti. V prípade, že sa u vás objavia tieto symptómy, je potrebné v čo najkratšom čase vyhľadať lekársku pomoc. V zložitých, ale veľmi zriedkavých prípadoch, môže byť ovariálny hyperstimulačný syndróm s masívne zväčšenými vaječníkmi sprevádzaný hromadením tekutín v brušnej a hrudnej dutine, ako aj nebezpečnými trombembolickými (vznik zrazeniny v cievach) komplikáciami. Vznik zrazenín v cievach môže byť v ojedinelých prípadoch pozorovaný aj neskôr nezávisle od ovariálneho hyperstimulačného syndrómu.

V prípade, že dôjde k nadmernej reakcii vaječníkov, prevencia uvedených komplikácií spočíva v prerušení liečby GONAL-f a v nepodaní hCG.

Pri podávaní podobných liekov sa zriedkavo pozorovali aj poruchy zrážania krvi (tvorba krvných zrazením v cievach). Na základe toho možno predpokladať, že podobná porucha by mohla vzniknúť aj po podaní GONAL-f/hCG alebo GONAL-f/luteotropínu alfa/hCG.

Veľmi zriedkavo bol zaznamenaný výskyt alergických reakcií na GONAL-f.

Mimomaternicové tehotenstvo (embryo zahniezdené mimo dutiny maternice) môže vzniknúť hlavne u žien s ochoreniami vajíčkovodov v anamnéze.

U mužov dochádza v dôsledku aplikácie hCG k zväčšeniu prsníkov, vzniku akné alebo nárastu telesnej hmotnosti.

V prípade, že na sebe spozorujete výskyt nežiaducich účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, oznámte to, prosím, vášmu lekárovi alebo lekárnikovi.

## 5. UCHOVÁVANIE GONAL-f

Uschovávajte mimo dosahu detí.

Pred nariedením uchovávajte liek pri teplote do 25°C.

Uchovávajte v originálnom balení.

Nepoužívajte liek po uplynutí času použiteľnosti uvedenom na obale.

Po nariedení (po rozpustení prášku v priloženom rozpúšťadle) uchovávajte pri teplote do 25°C. Nezmrazujte. Uchovávajte v originálnom obale a použite v priebehu 28 dní.

Nepoužívajte GONAL-f ak spozorujete viditeľné známky poškodenia.

Nepoužite nariedený roztok ak obsahuje pevné častice alebo nie je číry.

Dátum poslednej revízie textu

jún 2003

---