

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Gonal - f 300, rastvor za injekciju u napunjenom penu, 300 i.j./ 0.48ml (22 mikrograma/0.48ml),
1x0.5ml, pen sa uloškom

INN: Folitropin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml rastvora sadrži 600 i.j folitropin alfa*, (što odgovara 44 mikrograma)

Svaki uložak isporučuje dozu od 300i.j. (što odgovara 22 mikrograma) u 0,48 ml

*Folitropin alfa se sintetizira u genetski modifikovanim jajnim ćelijama kineskog hrčka (CHO), rekombinantnom DNA tehnologijom.

Za punu listu ekscipijenasa, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom penu.

Bistar bezbojan rastvor.

pH rastvora je 6.7 do 7.3

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kod odraslih žena

- Anovulacija (uključujući policistični ovarijalni sindrom, PCOS) kod žena koje nisu reagovala na terapiju klomifen citratom.
- Stimulacija razvoja multiplih folikula kod pacijentkinja koje su podvrgnute superovulaciji radi primjene tehnologija asistiranog razmnožavanja (ART) kao što su *in vitro* fertilizacija (IVF), intrafalopijalni transfer gameta (GIFT), i intrafalopijalni transfer zigota (ZIFT).
- *Gonal-f* zajedno sa preparatom luteinizirajućeg hormona (LH) je indikovano za stimulaciju folikularnog razvoja kod žena sa ozbiljnom deficijencijom LH i FSH.

Kod odraslih muškaraca

- *Gonal-f* je indikovano za stimulaciju spermatogeneze kod muškaraca koji imaju kongenitalni ili stečeni hipogonadotropni hipogonadizam uz prateću terapiju humanim horionskim gonadotropinom (hCG).

4.2. Doziranje i način primjene

Terapija lijekom *Gonal-f* treba se započeti pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u liječenju poremećaja fertiliteta.

Doziranje

Klinička procjena lijeka *Gonal-f* ukazuje da njegove dnevne doze, način davanja i procedure za praćenje terapije trebaju biti individualizirani kako bi se optimizirao razvoj folikula i smanjio rizik od neželjene hiperstimulacije jajnika. Savjetuje se pridržavanje preporučene početnoj dozi navedenoj dalje u tekstu.

Žene sa anovulacijom (uključujući PCOS)

Gonal-f se može davati u vidu serije dnevnih injekcija. Kod pacijentkinja koje imaju menstrualnu terapiju lijekom treba započeti u toku prvih sedam dana menstrualnog ciklusa.

Uobičajeno korišten režim počinje od 75 do 150 i.j. FSH dnevno i povećavao se, za 37.5 ili 75 i.j. u 7-dnevnim ili poželjno 14-dnevnim intervalima po potrebi, da bi se postigao odgovarajući, ali ne prenaplašeni odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih karakteristika pacijentice, kao što su markeri rezerve jajnika, dob, indeks tjelesne mase i, ako je primjenjivo, prethodni odgovor jajnika na stimulaciju jajnika.

Početna doza

Početna se doza može postupno prilagoditi (a) niže od 75 IU dnevno ako se očekuje pretjerani odgovor jajnika u smislu broja folikula na temelju kliničkog profila pacijentice (dob, indeks tjelesne mase, rezerva jajnika); ili (b) više od 75 do najviše 150 IU dnevno može se razmotriti ako se očekuje slab odgovor jajnika. Odgovor pacijenta treba pomno pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili izlučivanje estrogena.

Doza prilagodbe

Ako pacijentica ne reagira adekvatno (nizak ili pretjeran odgovor jajnika)

nastavak tog ciklusa liječenja treba procijeniti i upravljati u skladu sa smjernicama ljekara. U slučajevima slabog odgovora, dnevna se doza ne smije prekoračiti 225 IU FSH

Ako se prema procjeni liječnika postigne pretjerani odgovor jajnika, liječenje treba prekinuti i obustaviti primjenu hCG-a (vidjeti dio 4.4). Liječenje treba ponovno započeti u sljedećem ciklusu s dozom nižom od one u prethodnom ciklusu

Konačno sazrijevanje folikula

Kada se postigne optimalan odgovor jajnika, jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog koriogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5 000 IU, do 10 000 IU hCG treba primijeniti 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije GONAL-f-a. Pacijentici se preporučuje koitus na dan i dan nakon primjene hCG-a. Alternativno, može se provesti intrauterina inseminacija.

Žene koje su podvrgnute ovarijalnoj stimulaciji radi razvoja multiplih folikula prije *in vitro* fertilizacije ili druge asistirane reproduktivne tehnologije:

U registrovanim studijama uobičajeno korišten režim za superovulaciju uključuje davanje 150 do 225 i.j. lijeka *Gonal-f* dnevno, sa početkom terapije drugog ili trećeg dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih karakteristika pacijentice, kao što su markeri rezerve jajnika, dob, indeks tjelesne mase i, ako je primjenjivo, prethodni odgovor jajnika na stimulaciju jajnika.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna se doza može postupno prilagoditi na najviše 450 IU dnevno. Obrnuto, ako se očekuje pretjerani odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti ispod 150 IU.

Bolesnikov odgovor treba i dalje pomno pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili izlučivanja estrogena dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula.

GONAL-f se može davati sam ili, kako bi se spriječila preuranjena luteinizacija, u kombinaciji s agonistom ili antagonistom hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH).

Prilagodbe doze

Ako pacijentica ne uspije adekvatno odgovoriti (nizak ili pretjeran odgovor jajnika), nastavak tog ciklusa liječenja treba procijeniti i upravljati u skladu sa liječničkim standardom skrbi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada se postigne optimalan odgovor jajnika

Pojedinačna injekcija od 250 mikrograma r-hCG ili 5,000 i.j. do 10,000 i.j. hCG se daje 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka *Gonal-f* da bi se indukovala finalna folikularna maturacija.

Žene sateškim nedostatkom LH i FSH :

Kod žena sa LH i FSH deficijencijom, cilj terapije lijekom *Gonal-f* zajedno sa lutropinom alfa je stimulacija razvoja folikula praćenog konačnim sazrijevanjem nakon primjene humanog horionskog gonadotropina (hCG). *Gonal-f* treba davati u seriji dnevnih injekcija istovremeno sa lutropinom alfa. Ako je pacijen amenoreičan i ima nisku endogenu sekreciju estrogena, terapija može početi bilo kada.

Terapija treba biti prilagođena individualnom odgovoru pacijentkinje procijenjenog mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i odgovorom estrogena. Preporučena terapija počinje sa 75 i.j. lutropina alfa dnevno sa 75 do 150 i.j. FSH.

Ukoliko se povećanje doze FSH pokaže potrebnim, promjena doze treba biti po mogućnosti u 7-dnevnim ili 14 - dnevnim intervalima i po mogućnosti sa povećanjem za 37.5 do 75 i.j.. Produženje trajanja stimulacije može biti prihvatljivo u bilo kom ciklusu do 5 sedmica.

Kada se dobije optimalni odgovor, pojedinačna injekcija od 250 mikrograma rekombinantnog humanog horigonadotropina alfa (r-hCG) ili 5.000 i.j. do 10.000 i.j. hCG treba da se da 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka *Gonal-f* i lutropina alfa. Pacijentkinji se preporučuje da ima seksualni odnos na dan ili sljedećeg dana nakon hCG administracije.

Alternativno, intrauterina oplodnja ili drugi medicinski potpomognuti postupak oplodnje može se izvesti na osnovu procjene liječnika o kliničkom slučaju.

Može se razmotriti podrška lutealnoj fazi jer nedostatak supstanci sa luteotrofnom aktivnošću (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog kolapsa žutog tijela.

Ukoliko se dobije prenaplašeni odgovor, terapiju treba obustaviti i ne treba davati hCG. Terapiju treba ponovo početi sljedećeg ciklusa sa nižom dozom FSH od one u prethodnom ciklusu (vidi dio 4.4.).

Muškarci sa hipogonadotropnim hipogonadizmom:

Gonal-f treba dati u dozi od 150 i.j. tri puta sedmično, istovremeno sa hCG, minimum 4 mjeseca. Ukoliko u ovom periodu pacijent ne odreaguje, kombinovana terapija se može nastaviti; dosadašnje kliničko iskustvo ukazuje da terapija od najmanje 18 mjeseci može biti neophodna da bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacijske grupe

Starija populacija

Upotreba lijeka *Gonal-f* nije relevantna za stariju populaciju. Bezbjednost i efikasnost *Gonal-f* kod starijih pacijenata nije ispitana.

Oštećenje bubrega ili jetre

Bezbjednost, efikasnost i farmakokinetika lijeka *Gonal-f* kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre nisu ispitani.

Pedijatrijska populacija

Upotreba lijeka *Gonal-f* nije relevantna za pedijatrijsku populaciju.

Način davanja

Gonal-f je namijenjen za subkutano davanje. Prvo davanje lijeka *Gonal-f* treba se obaviti pod direktnim medicinskim nadzorom. Samoadministracija lijeka *Gonal-f* treba se izvoditi samo od strane pacijenata koji su dobro motivisani, adekvatno obučeni i kojima je dostupan savjet stručnjaka.

Kako je *Gonal-f* višedozni pen namijenjen za nekoliko ubrizgavanja neophodno je da se pacijentima obezbijede jasne instrukcije da bi se izbjegla pogrešna upotreba.

Za instrukcije o upotrebi pena vidjeti odjeljak 6.6. i uputstvo za upotrebu lijeka.

4.3. Kontraindikacije

- hipersenzitivnost na aktivnu supstancu folitropin alfa, FSH ili na bilo koji ekscipijens (navedeni u odjeljku 6.1)
- tumor hipotalamusa i hipofize
- uvećanje jajnika ili cista jajnika koja nije posljedica policističnog ovarijalnog sindroma i nepoznatog porijekla

- ginekološko krvarenje nepoznatog porijekla
- karcinom jajnika, materice ili dojke

Gonal-f se ne treba koristiti kada se ne može dobiti adekvatan odgovor kao što je:

- primarna ovarijalna insuficijencija
- malformacija polnih organa inkompatibilnih sa trudnoćom
- fibroidni tumor uterusa inkompatibilan sa trudnoćom

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Opšte preporuke

Gonal-f je moćna gonadotropna supstanca koja može izazvati blage do teške neželjene reakcije, i treba se koristiti jedino od strane ljekara koji su potpuno upoznati sa problemima infertiliteta i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obavezu ljekara i zdravstvenog osoblja, kao i dostupnost odgovarajuće opreme za praćenje. Kod žena, sigurna i efektivna upotreba lijeka *Gonal-f* zahtijeva praćenje odgovora jajnika samo ultrazvukom, ili po mogućnosti u kombinaciji sa redovnim mjerenjem serumskog nivoa estradiola. Može postojati stepen varijabiliteta u odgovoru pacijenata na FSH administraciju, odgovor na FSH kod nekih pacijenata može biti slab. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu lijeka u odnosu na cilj terapije kako kod žena tako i kod muškaraca.

Porfirija

Pacijente sa porfirijom ili porodičnom anamnezom porfirije treba pažljivo pratiti tokom terapije lijekom *Gonal-f*. Deterioracija ili prva pojava ovog stanja može zahtijevati obustavljanje terapije.

Terapija žena

Prije početka terapije, infertilitet para treba biti procijenjen kao odgovarajući i treba procijeniti postojanje kontraindikacija za trudnoću. Posebno treba ispitati postojanje hipotiroidizma, adrenokortikalne deficijencije, hiperprolaktinemije i treba dati odgovarajuću specifičnu terapiju.

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula, bilo u okviru terapije za anovulatorni infertilitet ili u sklopu ART procedure, može doći do uvećanja jajnika ili razvoja hiperstimulacije. Pridržavanjem preporučenog režima doziranja lijeka *Gonal-f* i pažljivim praćenjem terapije može se smanjiti incidenca ovakvih pojava. Brzo prepoznavanje znakova folikularnog razvoja i maturacije zahtijeva ljekara koji je iskusan u tumačenju relevantnih testova.

U kliničkim studijama, povećanje ovarijalne senzitivnosti na *Gonal-f* je pokazano kada se primjenjuje zajedno sa lutropinom alfa. Ukoliko se ukaže potreba za povećanjem doze FSH, adaptacija doze po mogućnosti treba biti u 7 do 14 dnevnim intervalima i to za 37.5 do 75 i.j..

Nije izvedeno direktno poređenje *GONAL-f* / LH i humanog menopauzalnog gonadotropina (hMG). Poređenje sa podacima iz literature sugeriše da je stopa dobijene ovulacije sa *GONAL-f* / LH slična onoj dobijenoj sa hMG.

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS)

Određeni stepen uvećanja jajnika je očekivani efekat kontrolisane stimulacije jajnika. Češće se dešava kod žena sa sindromom policističnih jajnika i obično se povlači bez terapije.

SOHS je medicinska pojava koja se razlikuje od nekomplikovanog uvećanja jajnika. SOHS je sindrom koji se može manifestovati sa rastućim stepenom ozbiljnosti. Obuhvata primjetno uvećanje jajnika, visok nivo serumski polnih steroida i porast u vaskularnom permeabilitetu koji rezultira nakupljanjem tečnosti u peritonealnim, pleuralnim i rijetko perikardijalnim šupljinama.

U ozbiljnim slučajevima SOHS mogu se uočiti sljedeći simptomi: abdominalni bol, abdominalna distenzija, ozbiljno uvećanje jajnika, povećanje tjelesne težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i dijareju. Klinička procjena može pokazati postojanje hipovolemije, hemokoncentraciju, disbalans elektrolita, ascit, hemoperitoneum, pleuralnu efuziju, hidrotoraks ili akutni plućni distres. Veoma rijetko, teški SOHS može biti zakomplikovan torzijom jajnika ili tromboembolijskim poremećajima kao što je plućna embolija, ishemijski moždani udar ili infarkt miokarda.

Nezavisni faktori rizika za razvoj SOHS-a uključuju mladu dob, mršavu tjelesnu masu, sindrom policističnih jajnika, veće doze egzogenih gonadotropina, visoke apsolutne ili brzo rastuće razine estradiola u serumu i prethodne epizode SOHS-a, veliki broj folikula jajnika u razvoju i veliki broj oocita u ciklusima potpomognute reproduktivne tehnologije (ART).

Pridržavanje preporučenim dozama *GONAL-f*, režimu davanja i pažljivo praćenje terapije će smanjiti na minimum incidenciju ovarijalne hiperstimulacije (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvukom kao i mjerenje nivoa estradiola se preporučuju radi ranog otkrivanja faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju na to da hCG ima glavnu ulogu u izazivanju SOHS i da ovaj sindrom može biti još ozbiljniji i produženiji ukoliko dođe do trudnoće. Stoga, ukoliko se pojave znaci ovarijalne hiperstimulacije savjetuje se obustavljanje upotrebe hCG, a pacijentu se savjetuje da se uzdrži od koitusa ili da koristi metode kontracepcije najmanje 4 dana.

SOHS može brzo napredovati (u 24 sata ili nekoliko dana) i postati ozbiljno medicinsko stanje. Najčešće, SOHS se javlja nakon prekida hormonske terapije i dostiže maksimum otprilike sedmog do desetog dana nakon terapije. Pacijente zbog toga treba pratiti najmanje dvije sedmice nakon davanja hCG-a.

Kod ART-a, aspiracija svih folikula prije ovulacije može smanjiti pojavu hiperstimulacije. Blagi ili umjereni SOHS se obično spontano povuče. Ukoliko dođe do teškog SOHS treba obustaviti terapiju gonadotropinom ukoliko još uvijek traje, pacijenticu treba hospitalizovati i početi specifičnu terapiju za SOHS.

Kod ART-a, aspiracija svih folikula prije ovulacije može smanjiti pojavu hiperstimulacije..

Blagi ili umjereni SOHS obično spontano prolazi. Ukoliko dođe do teškog SOHS treba obustaviti terapiju gonadotropinom ukoliko još uvijek traje, pacijentkinju treba hospitalizovati i početi specifičnu terapiju za SOHS.

Višestruka trudnoća

Kod pacijentica koje su na indukciji superovulacije lijekom *Gonal-f*, incidenca višestruke trudnoće je povećana u poređenju sa prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća su blizanci. Višestruka trudnoća, pogotovo ona sa tri ili više fetusa, nosi povećani rizik od neželjenih maternalnih i perinatalnih ishoda.

Da bi se smanjio na minimum rizik od višestruke trudnoće, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika .

Kod pacijentica koje su podvrgnute ART procedurama rizik od višestruke trudnoće je povezan uglavnom sa brojem vraćenih embriona, njihovim kvalitetom i starošću pacijentkinje.

Pacijenticama treba predočiti rizik od višestrukih rođenja prije početka terapije.

Neuspjela trudnoća

Incidenca neuspjelih trudnoća pobačajima ili abortusima je viša kod pacijentica koje su podvrgnute stimulaciji folikularnog rasta radi indukcije ovulacije ili ART nego u normalnoj populaciji.

Ektopična trudnoća

Žene sa anamnezom oboljenja jajovoda su izložene riziku od ektopične trudnoće, bilo da je trudnoća nastala spontanim začećem ili usljed terapije infertiliteta. Prevalencija ektopične trudnoće poslije ART je viša u poređenju sa istom u normalnoj populaciji.

Neoplazme reproduktivnog sistema

Zabilježene su neoplazme jajnika i druge neoplazme reproduktivnog sistema, kako benigne tako i maligne kod žena koje su bile podvrgnute multiplim primjenama lijekova u terapiji infertiliteta. Još uvijek nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava osnovni rizik od ovih tumora kod žena sa infertilitetom ili ne.

Kongenitalna malformacija

Prevalenca kongenitalnih malformacija poslije ART može da bude neznatno viša nego nakon spontanog začeća. Smatra se da je ovo posljedica razlike u roditeljskim karakteristikama (npr. starost majke, karakteristike sperme) i usljed višestrukih trudnoća.

Tromboembolijski događaji

Kod žena sa nedavnim ili trenutnim tromboembolijskim oboljenjima ili kod žena sa opšte prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su lična i porodična anamneza, terapija gonadotropinima može dalje povećati rizik za agravidnost ili pojave ovakvih događaja. Kod ovih žena, korist od primjene gonadotropina mora biti dobro procijenjena. Također treba imati u vidu i da trudnoća sama po sebi nosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Terapija muškaraca

Povišeni nivoi endogenog FSH ukazuju na primarnu testikularnu insuficijenciju. Takvi pacijenti ne reaguju na *Gonal-f*/hCG terapiju. *Gonal-f* ne treba koristiti kada se ne može dobiti željeni odgovor.

Analiza sperme se preporučuje 4 do 6 mjeseci nakon započinjanja terapije radi procjene odgovora.

Sadržaj natrijuma

Gonal-f sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što odgovara esencijalnom "slobodnom natrijumu".

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba lijeka *Gonal-f* sa drugim agensima koji stimulišu ovulaciju (npr. hCG, klomifen citrat) može potencirati folikularni odgovor, dok istovremena upotreba GnRH agonista ili antagonista radi izazivanja hipofizne desenzitizacije može povećati dozu lijeka *Gonal-f* koja je neophodna da izazove adekvatni ovarijalni odgovor. Nijedna druga klinički značajna interakcija sa lijekovima nije prijavljena tokom terapije lijekom *Gonal-f*.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Upotreba tokom trudnoće

Nema indikacije za upotrebu lijeka *Gonal-f* tokom trudnoće. Opdaci na ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) pokazuju da folitropin alfa ne posjeduje malformativnu ili fetoneonatanu toksičnost. Nije prijavljen teratogeni rizik u studijama na životinjama (vidjeti odjeljak 5.3.).

U slučaju izloženosti tokom trudnoće, klinički podaci nisu dovoljni da isključe teratogeni efekat rekombinantnog hFSH.

Upotreba tokom laktacije

Gonal-f nije indikovano za upotrebu tokom laktacije.

Fertilnost

Gonal-f je indikovano za liječenje infertiliteta (vidjeti odjeljak 4.1)

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Gonal-f nema uticaj ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjedonosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su glavobolja, ovarijalne ciste i reakcije vezane za mjesto injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mjestu iniciranja).

Blagi ili umjereni sindrom ovarijalne hiperstimulacije je često prijavljivan i treba ga smatrati intrizičnim rizikom procedure stimulacije jajnika. Ozbiljan SOHS je neuobičajen (vidjeti odjeljak 4.4).

Tromboembolizam se može dogoditi veoma rijetko (vidjeti odjeljak 4.4).

Sljedeće definicije se primenjuju za učestalost:

Veoma česti ($\geq 1/10$)

Česti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rijetki ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Veoma rijetki ($< 1/10,000$)

Terapija kod žena

Poremećaji imunog sistema

Veoma rijetki: Blage do ozbiljne reakcije hipersenzitivnosti uključujući reakcije anafilakse i šok

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česti: Glavobolja

Vaskularni poremećaji

Veoma rijetki: Tromboembolizam, može biti ali i ne mora povezan sa ozbiljnim SOHS

Respiratorni, grudni i medijastinalni poremećaji

Veoma rijetki: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Abdominalni bol, distenzija abdomena, nelagodnost u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja

Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi

Veoma česti: Ovarijalne ciste

Česti: Blag ili umjeren SOHS (uključujući pridruženu simptomatologiju)

Povremeni: Ozbiljan SOHS (uključujući pridruženu simptomatologiju) (vidjeti odjeljak 4.4)

Rijetki: Komplikacija ozbiljnog SOHS

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Veoma česti: Reakcije vezane za mjesto davanja injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Terapija kod muškaraca

Poremećaji imunog sistema

Veoma rijetki: Blage do teške reakcije hipersenzitivnosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Respiratorni, grudni i medijastinalni poremećaji

Veoma rijetki: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česti: Akne

Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi

Česti: Ginekomastija, varikočele

Opšti poremećaji i stanja vezana za mjesto davanja

Veoma česti: Reakcije vezane za mjesto davanja injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Ispitivanja

Česti: Povećanje tjelesne težine.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može

dostaviti:

□ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

□ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Efekti predoziranja lijekom *Gonal-f* su nepoznati, bez obzira na to može se očekivati pojava sindroma ovarijalne hiperstimulacije, koji je više opisan u odjeljku 4.4.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: polni hormoni i modulatori genitalnog sistema, gonadotropini

ATC kod: G03GA05

Gonal-f je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Folikul stimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) luče se iz prednje hipofize kao odgovor na GnRH i igraju komplementarnu ulogu u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula jajnika, dok djelovanje LH je uključeno u razvoj folikula, steroidogenezu i sazrijevanje.

Farmakodinamički efekti

Nivo inhibina i estradiola (E2) se povećava nakon primjene r hFSH, uz naknadnu indukciju razvoja folikula. Porast nivoa inhibina u serumu je brz i može se uočiti već trećeg dana primjene r hFSH, dok je za nivo E2 potrebno više vremena, a povećanje se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon 4 do 5 dana dnevnog doziranja r-hFSH, a ovisno o odgovoru pacijenta, maksimalni učinak se postiže nakon oko 10 dana od početka primjene r hFSH.

Klinička efikasnost i bezbjednost kod žena

U kliničkim studijama, pacijenti sa teškom FSH i LH deficijencijom su definisani endogenim serumskim nivoom LH <1.2 IU/l mjerenim u centralnoj laboratoriji. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između LH mjerenja izvedenim u različitim laboratorijama.

Tokom kliničkih studija koje su poredile r-hFSH i urinarni FSH, u procesu tehnologije asistirane reprodukcije ili indukcije ovulacije, Gonal-f je pokazao veću efikasnost od urinarnog FSH u smislu niže ukupne doze i kraćeg perioda terapije potrebnog za sazrijevanje folikula (vidjeti tabelu).

Tokom tehnologije asistirane reprodukcije, Gonal-f je u manjoj dozi i u kraćem vremenskom periodu u odnosu na urinarni FSH, omogućio dobijanje značajno većeg broja oocita.

Tabela: Rezultati studije GF 8407 (randomizovana studija sa paralelnim grupama koja poredi efikasnost i bezbjednost lijeka *Gonal-f* sa urinarnim FSH kod ART).

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobijenih oocita	11.0 ± 5.9	8.8 ± 4.8
Dani potrebne stimulacije sa FSH	11.7 ± 1.9	14.5 ± 3.3
Ukupna potrebna doza FSH (broj FSH 75 i.j. ampula)	27.6 ± 10.2	40.7 ± 13.6
Potreba da se poveća doza (%)	56.2	85.3

Razlike između 2 grupe su bile statistički značajne ($p < 0.05$) za sve navedene kriterijume.

Klinička efikasnost i bezbjednost kod muškaraca

Kod FSH deficitarnih muškaraca, *Gonal-f* davan istovremeno sa hCG najmanje 4 mjeseca indukuje spermatogenezu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ne postoji farmakokinetička interakcija između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istovremeno.

Distribucija

Nakon intravenske administracije, *GONAL-f* se distribuira u prostoru vanćelijske tečnosti sa inicijalnim poluživotom od približno 2 sata i eliminiše se iz organizma sa terminalnim poluživotom od 14 do 17 sati. Stanje ravnoteže volumena distribucije je u rasponu od 9 do 11 L.

Nakon subkutane primjene, apsolutna biološka raspoloživost je približno 66%, a prividno terminalno poluvrijeme je u rasponu od 24 do 59 sati. Poroporcionalnost doze nakon supkutane primjene je pokazana do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, *Gonal-f* se akumulira 3 puta postižući stanje ravnoteže u roku od 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 L/h i oko 12% doze folitropina alfa se izlučuje urinom

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci ne pokazuju dodatni rizik za pacijente od već pomenutih u drugim odjeljcima ovog sažetka karakteristika lijeka, a koji su dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o pojedinačnoj i ponovljenoj doznoj toksičnosti i genotoksičnosti.

Smanjenje fertiliteta je prijavljeno kod pacova izloženih farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 i.j./kg/dnevno) u produženim periodima, kroz smanjenu plodnost.

Primjenjen u visokim dozama (≥ 5 i.j./kg/dnevno) folitropin alfa uzrokuje smanjenje broja vijabilnih fetusa bez teratogenosti, i otežane porođaje slično onima koji su primjećeni kod primjene urinarnog hMG. Međutim, kako *Gonal-f* nije indikovano u trudnoći, ovi podaci su od ograničenog kliničkog značaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Poloksamer 188
Saharoza
Metionin
Dinatrijum- fosfat, dihidrat
Natrijumdihidrogen- fosfat, monohidrat
M-krezol
Fosforna kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH vrednosti)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Kada se otvori, proizvod čuvati na temperaturi do 25 °C maksimalno 28 dana.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi od 2-8 °C. Ne zamrzavati.

Prije prvog otvaranja i u toku roka upotrebe, proizvod se može čuvati van frižidera i tokom perioda od 3 mjeseca na temperaturi do 25 °C , pri čemu se ne smije ponovo vraćati u frižider. Ukoliko se ne iskoristi u roku od ta 3 mjeseca, proizvod treba baciti

Pen čuvati poklopljen radi zaštite od svjetlosti (vidjeti odjeljak 6.3).

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

0,48 ml rastvora za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), sa gumenim zatvaračem (halobutil guma) i aluminijumskom kapičicom sa uloškom od crne gume.

Pakovanje od jednog pena sa uloškom i 8 igala koje treba koristiti uz njega.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Vidjeti odjeljak "Kao koristiti lijek *Gonal-f*" u uputstvu za upotrebu.

Rastvor ne treba koristiti ukoliko sadrži čestice ili nije bistar.

Sav neiskorišten rastvor treba baciti ukoliko se ne upotrijebi u roku od 28 dana poslije prvog otvaranja.

Prije subkutane promjene i ukoliko je napunjeni pen čuvan u frižideru napunjeni pen treba ostaviti da odstoji na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi se omogućilo da lijek dosegne sobnu tempertauru. Pen se ne smije zagrijavati u mikrotalasnoj pećnici ili drugim uređajima koji zagrijavaju.

Gonal-f 300 i.j. /0,48 ml nije napravljen tako da omogućava uklanjanje uloška.

Upotreblijene igle treba baciti odmah po injektovanju.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje jedino uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (administrativno sjedište)

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
Darmstadt

Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
Merck Serono S.A. - Aubonne (MSA)
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
CH-1170 Aubonne
Švicarska

Merck Serono S.p.A. - Bari (MSB)
Via delle Magnolie 15 (Zona Industriale)
I-70026 - Modugno (BA)
Italija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Glosarij CD d.o.o. Sarajevo
Rajlovačka 14B
Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

Gonal-f 300 i.j./0,48 ml rastvor za injekciju u napunjenom penu:04-07.3-2-1584/25 od 22.09.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.09.2025.