

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Gonal - f<sup>®</sup> 75 i.j., prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
INN: folitropin alfa

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna liobočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa\*, što je ekvivalentno 75 i.j. Jedan mL rekonstituisanog rastvora sadrži 75 i.j. folitropin alfa.

\*rekombinantni humani folikulo-stimulirajući hormone (r-hFSH ) se sintetise u jajnim ćelijama kineskog hrčka (CHO), rekombinantnom DNK tehnologijom.

Za listu svih ekscipijenasa, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Izgled praška: liofilizirani prašak bele boje.

Izgled rastvarača: bistar bezbojan rastvor.

pH rastvora je 6,5-7,5.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

#### Kod odraslih žena

- Anovulacija (uključujući policistični ovarijalni sindrom, PCOS) kod žena koje nisu reagovale na terapiju klomifen citratom.
- Stimulacija razvoja multiplih folikula kod pacijentkinja koje su podvrgnute superovulaciji radi primene tehnologija asistirane reprodukcije (ART) kao što su *in vitro* oplodnja (IVF), intrafalopijalni transfer gameta (GIFT), i intrafalopijalni transfer zigota (ZIFT).
- Gonal-f zajedno sa preparatom luteinizirajućeg hormona (LH) se preporučuje za stimulaciju folikularnog razvoja kod žena sa ozbiljnom deficijencijom LH i FSH. U kliničkim studijama ove pacijentkinje su definisane na osnovu vrednosti endogenog LH u serumu <1,2 i.j./l.

#### 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 primene

Terapija lekom Gonal-f treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju plodnosti.

#### Doziranje

Preporuke o doziranju date za Gonal-f su one koje se koriste za urinarni FSH. Klinička procena leka Gonal-f ukazuje da njegove dnevne doze, način davanja i procedure za praćenje terapije ne treba da se razlikuju od onih koje se trenutno koriste za preparate koji sadrže urinarni FSH. Savetuje se pridržavanje preporučenoj početnoj dozi navedenoj dalje u tekstu.

Komparativne kliničke studije su pokazale da je u proseku pacijentima potrebna niža kumulativna doza i kraće trajanje terapije lekom Gonal-f u odnosu na urinarni FSH. Zbog toga se smatra opravdanim korišćenje manjih doza leka Gonal-f nego urinarnog FSH, ne samo da bi se postigao dobar razvoj folikula već i da bi se izbegao sindrom ovarijalne hiperstimulacije (videti odeljak 5.1.).

#### Žene sa anovulacijom (uključujući policistični ovarijalni sindrom PCOS)

Gonal-f može da se daje u vidu serije dnevnih injekcija. Kod pacijentkinja koje imaju menstruaciju, terapiju lekom treba započeti u toku prvih sedam dana menstrualnog ciklusa.

Uobičajeno korišćen režim počinje sa 75-150 i.j. FSH dnevno i povećava se, preporučljivo je, za 37,5 ili 75 i.j. u 7- dnevni ili poželjno 14-dnevnim intervalima po potrebi, da bi se postigao odgovarajući, ali ne prenatržen odgovor. Lečenje treba da bude prilagođeno odgovoru pojedinačnog pacijenta, prema proceni koja se vrši merenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili praćenjem koncentracije estrogena u serumu. Maksimalna dnevna doza obično nije viša od 225 i.j. FSH. Ukoliko pacijentkinja ne odgovori adekvatno posle 4 nedelje terapije, ciklus treba da se obustavi i pacijentkinja treba da se podvrgne daljoj proceni nakon čega može da započne

terapiju sa višom početnom dozom od one u prethodnom ciklusu.

Kada se dobije optimalni odgovor, 24 – 48 sati nakon poslednje injekcije leka Gonal-f treba dati pojedinačnu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog humanog horiogonadotropina alfa (r-hCG) ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG. Pacijentkinji se preporučuje da ima seksualni odnos na dan i sledećeg dana nakon primene hCG. Alternativno, može da se izvede intrauterina inseminacija (IUI).

Ukoliko se dobije prenatlaženi odgovor, terapija treba da se obustavi i hCG ne treba da se daje (videti odeljak 4.4). Terapija treba ponovo da počne sledećeg ciklusa sa nižom dozom od one u prethodnom ciklusu.

Žene koje su podvrgnute ovarijalnoj stimulaciji radi razvoja multiplih folikula pre in vitro oplodnje ili druge asistirane reproduktivne tehnologije:

Uobičajeno korišćen režim za superovulaciju uključuje davanje 150 – 225 i.j. leka Gonal-f dnevno, sa početkom terapije drugog ili trećeg dana ciklusa. Terapija se nastavlja dok se ne postigne odgovarajući folikularni razvoj (procena se vrši praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili ultrazvučnim pregledom), sa dozom koja je prilagođena odgovoru pacijentkinje, obično ne preko 450 i.j. dnevno. Uglavnom se odgovarajući folikularni razvoj postiže u proseku desetog dana terapije (opseg 5 do 20 dana).

Pojedinačna injekcija od 250 mikrograma r-hCG ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG se daje 24 – 48 sati nakon poslednje injekcije leka Gonal-f da bi se indukovala finalna folikularna maturacija.

Nishodna regulacija agonistima gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) se sada često koristi radi supresije oslobađanja endogenog LH i kontrole toničkih vrednosti LH. U uobičajenom protokolu, Gonal-f počinje da se daje otprilike 2 nedelje nakon početka terapije agonistima, a zatim se oba leka daju dok se ne postigne adekvatni folikularni razvoj. Npr. nakon 2 nedelje terapije agonistima, daje se 150 – 225 i.j. Gonal-f prvih 7 dana. Zatim se doza prilagođava prema odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo sa IVF ukazuje da stopa uspeha terapije uglavnom ostaje stabilna tokom prva četiri pokušaja i postepeno se smanjuje nakon toga.

Žene sa anovulacijom usled teške LH i FSH deficijencije:

Kod žena sa LH i FSH deficijencijom (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije lekom Gonal-f zajedno sa lutropinom alfa je da se razvije jedan zreo Graafov folikul iz koga će se nakon primene humanog horionskog gonadotropina (hCG) osloboditi oocit. Gonal-f treba davati u seriji dnevnih injekcija istovremeno sa lutropinom alfa. Pošto su ove pacijentkinje amenoreične i imaju nisku endogenu sekreciju estrogena, terapija može da počne bilo kada.

Preporučena terapija počinje sa 75 i.j. lutropina alfa dnevno sa 75-150 i.j. FSH. Terapija treba da bude prilagođena individualnom odgovoru pacijentkinje procenjenog merenjem veličine folikula ultrazvukom i odgovorom estrogena.

Ukoliko se povećanje doze FSH pokaže potrebnim, promena doze treba da bude po mogućstvu u 7-dnevnim ili 14 – dnevnim intervalima i po mogućstvu sa povećanjem za 37.5 – 75 i.j.. Produženje trajanja stimulacije može da bude prihvatljivo u bilo kom ciklusu do 5 nedelja.

Kada se dobije optimalni odgovor, pojedinačna injekcija od 250 mikrograma r-hCG ili 5000 i.j. do 10000 i.j. hCG treba da se da 24 – 48 sati nakon poslednje injekcije leka Gonal-f i lutropina alfa. Pacijentkinji se preporučuje da ima seksualni odnos na dan ili sledećeg dana nakon hCG administracije. Alternativno, može da se izvede intrauterina inseminacija (IUI).

Može se razmotriti podrška lutealnoj fazi jer nedostatak supstanci sa luteotrofnom aktivnošću (LH/hCG) nakon

ovulacije može da dovede do preranog kolapsa žutog tela.

Ukoliko se dobije prenaglašeni odgovor, terapija treba da bude obustavljena i hCG ne treba da se daje. Terapija treba ponovo da počne sledećeg ciklusa sa nižom dozom FSH od one u prethodnom ciklusu.

#### Muškarci sa hipogonadotropnim hipogonadizmom:

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

### **Posebne populacije**

#### *Starije osobe*

Nema relevantne indikacije za upotrebu leka Gonal F kod starijih osoba.. Bezbednost i efikasnost leka Gonal-f kod starijih pacijenata nije ispitana.

#### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika leka Gonal-f kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre nije ispitana.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne indikacije za upotrebu leka Gonal f kod pedijatrijske populacije.

#### *Način primene*

Gonal-f je namenjen za supkutano davanje. Injekciju treba dati svakog dana u isto vreme.

Prva injekcija leka Gonal-f treba da se primeni pod direktnim medicinskim nadzorom. Samoadministracija leka Gonal-f treba da se izvodi samo od strane pacijenata koji su dobro motivisani, adekvatno obučeni i kojima je dostupan savet stručnjaka. Mesto primene treba menjati.

Za instrukcije o rekonstituciji i administraciji leka Gonal-f, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, videti odeljak 6.6 i Uputstvo za lek.

### 4.3. Kontraindikacije

- hipersenzitivnosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1)
- tumor hipotalamusa ili hipofize
- uvećanje jajnika ili cista na jajniku koja nije posledica policističnog oboljenja jajnika
- ginekološko krvavljenje nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, materice ili dojke

Gonal-f ne sme da se koristi kada ne može da se dobije adekvatan odgovor, kao što je:

- primarna ovarijalna insuficijencija
- malformacija polnih organa inkompatibilna sa trudnoćom
- fibroidni tumor uterusa inkompatibilan sa trudnoćom
- primarna testikularna insuficijencija.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

#### Opšte preporuke

Gonal-f je moćna gonadotropna supstanca koja može da izaziva blage do teške neželjene reakcije, i treba da se koristi jedino od strane lekara koji su potpuno upoznati sa problemima neplodnosti i njihovim lečenjem. Terapija gonadotropinom zahteva određenu vremensku obavezu lekara i zdravstvenog osoblja, kao i dostupnost odgovarajuće opreme za praćenje. Kod žena, sigurna i efektivna upotreba leka Gonal-f zahteva praćenje odgovora jajnika samo ultrazvukom, ili po mogućstvu u kombinaciji sa redovnim merenjem vrednosti estradiola u serumu. Može da postoji stepen varijabiliteta u odgovoru pacijenata na FSH administraciju, odgovor na FSH kod nekih pacijenata može biti slab a kod drugih prenatlažen. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu leka u odnosu na cilj terapije kako kod žena tako i kod muškaraca.

#### Porfirija

Pacijenti sa porfirijom ili porodičnom anamnezom porfirije treba da budu pažljivo praćeni tokom terapije lekom Gonal-f. Pogoršanje ili prva pojava ovog stanja može da zahteva obustavljanje terapije.

#### Terapija žena

Pre početka terapije, neplodnosti para treba da se proceni potencijalno postojanje kontraindikacija za trudnoću. Posebno, treba ispitati postojanje hipotiroidizma, adrenokortikalne deficijencije, hiperprolaktinemije i tumora hipofize ili hipotalamusa i treba dati odgovarajuću specifičnu terapiju.

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji rasta folikula, bilo u okviru terapije za anovulatornu neplodnost ili u sklopu ART procedure, može doći do uvećanja jajnika ili razvoja hiperstimulacije. Pridržavanjem preporučenog režima doziranja leka Gonal-f i pažljivim praćenjem terapije može se smanjiti učestalost ovakvih pojava. Brzo prepoznavanje znakova folikularnog razvoja i maturacije zahteva lekara koji je iskusan u tumačenju rezultata relevantnih testova.

U kliničkim studijama je pokazano povećanje ovarijalne senzitivnosti na Gonal-f kada se primenjivao zajedno sa

lutropinom alfa. Ukoliko se ukaže potreba za povećanjem doze FSH, adaptacija doze po mogućstvu treba da bude u 7 ili 14 dnevnim intervalima i to za 37.5 – 75 i.j..

Nije izvedeno direktno poređenje Gonal-f/LH i humanog menopauzalnog gonadotropina (hMG). Poređenje sa podacima iz literature sugerise 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 viđa 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 može da se manifestuje sa rastućim stepenom ozbiljnosti. Obuhvata primetno uvećanje jajnika, visoke vrednosti polnih steroida u serumu i porast u vaskularnom permeabilitetu koji rezultuje nakupljanjem tečnosti u peritonealnim, pleuralnim i retko perikardijalnim šupljinama.

U ozbiljnim slučajevima SOHS mogu se uočiti sledeći simptomi: abdominalni bol, abdominalna distenzija, ozbiljno uvećanje jajnika, povećanje telesne mase, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i dijareju. Klinička procena može da pokaže postojanje hipovolemije, hemokonzentraciju, disbalans elektrolita, ascit, hemoperitoneum, pleuralnu efuziju, hidrotoraks ili akutni plućni distres. Veoma retko, teški SOHS može da bude zakomplikovan torzijom jajnika ili tromboembolijskim događajima kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Nezavisni faktori rizika za razvoj SOHS su sindrom policističnih jajnika sa visokim apsolutnim ili brzorastućim vrednostima estradiola u serumu (npr. > 900 pikograma/mL ili >3300 pikomola/L kod anovulacije; >3300 pikograma/mL ili > 11000 pikomola/L kod ART) i veliki broj ovarijalnih folikula (npr. >3 folikula  $\geq$  14mm u prečniku kod anovulacije;  $\geq$ 20 folikula kod  $\geq$  12mm u prečniku kod ART).

Pridržavanje preporučenim dozama leka Gonal-f, režimu davanja i pažljivo praćenje terapije će smanjiti na minimum učestalost pojave ovarijalne hiperstimulacije i višestruke trudnoće (videti odeljke 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije ultrazvukom kao i merenje vrednosti estradiola se preporučuju radi ranog otkrivanja faktora rizika za nastanak ovarijalne hiperstimulacije.

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. Zbog toga, ukoliko se pojave znaci ovarijalne hiperstimulacije kao što su vrednosti estradiola u serumu >5500 pikograma/mL ili >20200 pikomola/L i/ili  $\geq$  40 folikula savetuje se obustavljanje upotrebe hCG, a pacijentu se savetuje da se uzdrži od koitusa ili da koristi metode kontracepcije najmanje 4 dana. SOHS može brzo da napreduje (u 24 sata ili nekoliko dana) i da postane 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 dve nedelje nakon primene hCG-a.

Blagi ili umereni SOHS obično prestaje spontano. Ukoliko dođe do teškog SOHS treba obustaviti terapiju gonadotropinom ukoliko još uvek traje, pacijentkinju treba hospitalizovati i započeti odgovarajuću terapiju za SOHS.

### ***Višestruka trudnoća***

Kod pacijentkinja koje su podvrgnute indukciji ovulacije, učestalost višestruke trudnoće je povećana u poređenju sa prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višestruka trudnoća, pogotovo visokog reda, 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 pacijentkinja koje su podvrgnute ART procedurama rizik od višestruke trudnoće je povezan uglavnom sa brojem prenesenih embriona, njihovim kvalitetom i starošću pacijentkinje.

Pacijentkinjama treba predočiti rizik od višestrukih rođenja pre početka terapije.

### ***Neuspela trudnoća***

Učestalost neuspelih trudnoća pobačajima ili abortusima je veća kod pacijentkinja koje su podvrgnute stimulaciji folikularnog rasta radi indukcije ovulacije ili ART u odnosu na prirodno začeće.

### ***Ektopična trudnoća***

Žene sa anamnezom oboljenja jajovoda su izložene riziku od ektopične trudnoće, bilo da je trudnoća nastala spontanim začećem ili usled terapije plodnosti. Prevalencija ektopične trudnoće posle ART je veća u poređenju sa istom u normalnoj populaciji.

### ***Neoplazme reproduktivnog sistema***

Zabeležene su neoplazme jajnika i druge neoplazme reproduktivnog sistema, kako benigne tako i maligne kod žena koje su bile podvrgnute multiplim primenama lekova u terapiji neplodnosti. Još uvek nije utvrđeno da li terapija gonadotropinima povećava osnovni rizik od ovih tumora kod neplodnih žena ili ne.

### ***Kongenitalna malformacija***

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

### ***Tromboembolijski događaji***

Kod žena sa skorijim ili trenutnim tromboembolijskim događajem ili kod žena sa opšte prepoznatim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su lična i porodična anamneza, terapija gonadotropinima može dalje da poveća rizik za nastanak ovakvih događaja. Kod ovih žena, korist od primene gonadotropina mora da bude dobro procenjena. Takođe treba imati u vidu i da trudnoća sama po sebi kao i sindrom ovarijalne hiperstimulacije nosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

### **Terapija muškaraca**

Povećane vrednosti 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 meseci nakon započinjanja terapije radi procene odgovora.

### Sadržaj natrijuma

Gonal-f sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što znači da je suštinski bez natrijum.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena upotreba leka Gonal-f sa drugim agensima koji stimulišu ovulaciju (npr. hCG, klomifen citrat) može da potencira folikularni odgovor, dok istovremena upotreba agonista ili antagonista GnRH radi izazivanja desenzitizacije hipofize može da poveća dozu leka Gonal-f koja je neophodna da izazove adekvatni ovarijalni odgovor. Nijedna druga klinički značajna interakcija sa lekovima nije prijavljena tokom terapije lekom Gonal-f.

### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

#### Upotreba tokom trudnoće

Nema indikacije za upotrebu leka Gonal-f tokom trudnoće. Podaci dobijeni na ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ne pokazuju pojavu malformacija ili fetalno/neonatalne toksičnosti prilikom upotrebe folitropina alfa.

Nije primećen teratogeni efekat ni tokom studija na životinjama. (videti odeljak 5.3). U slučaju izloženosti tokom trudnoće, klinički podaci nisu dovoljni da isključe teratogeni efekat leka Gonal-f.

#### Upotreba tokom dojenja

Gonal-f nije indikovano za upotrebu tokom dojenja.

#### Plodnost

Gonal-f je indikovano za lečenje neplodnosti. (videti odeljak 4.1)

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

Očekuje se da Gonal-f nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

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

Blagi ili umereni sindrom ovarijalne hiperstimulacije je često prijavljivan i treba ga smatrati rizikom procedure stimulacije jajnika. Ozbiljan SOHS je povremen (videti odeljak 4.4).

Tromboembolizam se može dogoditi veoma retko (videti odeljak 4.4).



Sledeće definicije se primenjuju za učestalost:

Veoma česta ( $\geq 1/10$ )

Česta ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )

Povremena ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ )

Retka ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ )

Veoma retka ( $<1/10000$ )

Terapija kod žena:

#### Poremećaji imunskog sistema

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

#### Poremećaji nervnog sistema

Veoma česti: Glavobolja

#### Vaskularni poremećaji

Veoma retko: Tromboembolizam (povezan ili nepovezan sa SOHS).

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retki: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Gastrointestinalni poremećaji

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

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma česti: Ovarijalne ciste

Česti: Blag ili umeren SOHS (uključujući pridruženu simptomatologiju)

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

Retki: Komplikacija ozbiljnog SOHS

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česti: Reakcije vezane za mesto davanja injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mestu primene)

#### Terapija kod muškaraca

#### Poremećaji imunskog sistema

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

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Veoma retki: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česti: Akne

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Česti: Ginekomastija, varikokele (proširenje ili otok krvnih sudova)

### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česti: Reakcije vezane za mesto davanja injekcije (npr. bol, eritem, hematoma, otok i/ili iritacija na mestu primene)

### Ispitivanja

Česti: Povećanje telesne mase.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Efekti predoziranja lekom Gonal-f su nepoznati, ali bez obzira postoji mogućnost da se pojavi sindrom ovarijalne hiperstimulacije (SOHS), (videti odeljak 4.4).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema; gonadotropini.

**ATC kod:** G03GA05

Kod žena, najvažniji efekat koji se dobija parenteralnom primenom FSH je razvoj zrelih Graafovih folikula. Kod žena sa anovulacijom, cilj terapije lekom Gonal-f je nastajanje pojedinačnog zrelog Graafovog folikula iz koga se oslobađa jajašce nakon administracije hCG.

### Klinička efikasnost i bezbednost kod žena

U kliničkim studijama, pacijenti sa teškom FSH i LH deficijencijom su definisani vrednostima LH u serumu <1.2 i.j./L merenim u centralnoj laboratoriji. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između LH merenja izvedenim u različitim laboratorijama.

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

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 bezbednost leka *Gonal-f* sa urinarnim FSH kod ART).

	<b>GONAL-f (n = 130)</b>	<b>urinarni FSH (n = 116)</b>
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 bezbednost kod muškaraca

Kod muškaraca sa manjkom FSH, primena *Gonal-f* istovremeno sa hCG-om najmanje 4 meseca indukuje spermatogenezu.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon intravenske administracije, *Gonal-f* se distribuira u prostoru vanćelijske tečnosti sa inicijalnim poluvremenom eliminacije od približno 2 sata i eliminiše se iz organizma sa terminalnim poluvremenom eliminacije od približno jednog dana. Stanje ravnoteže volumena distribucije i ukupan klirens je 10 L, odnosno 0,6 L/h. Jedna osmina doze leka *Gonal-f* se ekskretuje urinom.

Nakon supkutane primene, apsolutna biološka raspoloživost je približno 70%. Nakon ponovljene primene, *Gonal-f* se akumulira 3 puta postićući stanje ravnoteže u roku od 3 do 4 dana. Kod žena kod kojih je suprimirana endogena sekrecija gonadotropina, pokazano je da *Gonal-f* efektivno stimuliše folikularni razvoj i steroidogenezu, uprkos nemevljivim vrednostima LH.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

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

Primenjen u visokim dozama ( $\geq 5$  i.j./kg/dnevno) folitropin alfa uzrokuje smanjenje broja vijabilnih fetusa bez teratogenosti, i otežane porođaje slične onima koji su primećeni kod primene 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

#### Prašak:

Saharoza  
Natrijum dihidrogenfosfat, monohidrat  
Dinatrijum-fosfat, dihidrat  
Metionin  
Polisorbat 20  
Fosforna kiselina  
Natrijum-hidroksid

#### Rastvarač:

Voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj medicinski proizvod ne treba da se koristi sa drugim medicinskim proizvodima izuzev onima pomenutim u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.  
Odmah upotrebiti nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.

### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Farmaceutski oblik leka Gonal-f 75 i.j. je prašak i rastvarač za rastvor za injekciju. Prašak se nalazi u bočicama od 3 mL (tip I stakla), sa gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijumskom „flip-off" zatvaračem. Rastvarač za rekonstituciju se nalazi u napunjenom injekcionom špricu od 1mL (od stakla tip I), sa gumenim čepom.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi blister u kome se nalazi: jedna bočica sa praškom koja sadrži 75 i.j. folitropina alfa i jedan napunjen injekcioni špric sa 1 mL vode za injekcije, jedna igla (1,2 x 40mm) i jedna igla (0,33 x 12mm).

Sadržaj pakovanja: Jedna bočica sa praškom koja sadrži 75 i.j. folitropina alfa i jedan napunjeni injekcioni špric sa 1mL vode za injekcije.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Za jednokratnu upotrebu.

Pre upotrebe Gonal - f treba rastvoriti sa datim rastvaračem. (videti deo „Uputstvo za pripremu rastvora za injekciju i načina primene Gonal-f praška i rastvarača“ u Uputstvu za lek).

Gonal- f se može rastvoriti i pripremljenim rastvorom lutropina alfa i dati kao jedna injekcija. U ovom slučaju lutropin alfa treba rastvoriti prvo, a onda taj rastvor koristiti za rastvaranje praška Gonal- f

Studije su pokazale da istovremena primena sa lutropinom alfa, ne utiče značajno na aktivnost, stabilnost, farmakokinetiku i farmakodinamiku aktivne supstance.

Rekonstituisani rastvor ne treba koristiti ukoliko nije bistar ili sadrži vidljive čestice.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

Merck d.o.o. Beograd  
Omladinskih brigada 90v  
11070 Beograd, Srbija

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02824-19-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 10.06.2004

Datum poslednje obnove dozvole: 11.06.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2020.