| | | |
|---|---|---|
| ④ Napomáha umelému oplodneniu | ✔ **GONAL-f 300 IU/0,5 ml (22 mikrogramov/0,5 ml), injekčný roztok v naplnenom pere sol inj 1x0,5 ml/300 IU (1 napl.skl.pero+5 ihiel)** | ◉ Vydať len pri vážnych diagnózach |

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

| Interné údaje: | |
|---|---|
| Dátum ostatnej revízie: | **2019-06-02 13:19:30** |
| Interné číslo záznamu: | **1733** |
| **Registračné informácie:** | |
| Aplikačná forma: | **injekčný roztok** |
| Registračné číslo produktu: | **EU/1/95/001/033** |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL): | **40549** |
| 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 300 IU/0,50 ml (22 mikrogramov/0,50 ml), prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna viacdávková injekčná liekovka obsahuje 33 mikrogramov folitropínu alfa, rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón (FSH) na dodanie 22 mikrogramov, čo zodpovedá 300 IU. Folitropín alfa je produkovaný v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) metódou genetického inžinierstva.

Pomocné látky: 30 mg sacharózy, 1,11 mg dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného, 0,45 mg monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Vzhľad prášku: biele lyofilizované pelety.
Vzhľad rozpúšťadla: číry bezfarebný roztok.

pH rekonštituovaného roztoku je 6,5 – 7,5.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikácie

• Anovulácia (vrátane ochorenia 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 v spojení s preparátom luteinizačného hormónu (LH) sa odporúča na stimuláciu vývoja folikulov u žien so závažnou deficienciou LH a FSH. V klinických skúškach boli tieto pacientky

definované endogénnou hladinou LH v sére <1,2 IU/l.

• GONAL-f spolu s liečbou ľudským choriogonadotropínom (hCG) je indikovaný na stimuláciu spermatogenézy u mužov s vrodeným alebo získaným hypogonadotropným hypogonádizmom.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba GONALOM-f sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch fertility.

GONAL-F je určený na subkutánne podávanie. Prášok sa má pred prvým použitím rozpustiť v priloženom rozpúšťadle. Preparát GONAL-f 300 IU/0,50 ml (22 mikrogramov/0,50 ml) sa nesmie rekonštituovať s akýmkoľvek iným balením GONALU-f..

Odporúčania na dávkovanie GONALU-f sú také ako na použitie urinárneho FSH. Klinické hodnotenia s GONALOM-f ukázali, že jeho denné dávky, schémy podávania a postupy monitorovania liečby by
sa nemali odlišovať od v súčasnosti používaných liekov s obsahom FSH.
Keď sa však v klinických štúdiách porovnávajúcich GONAL-f s urinárnym FSH použili tieto dávky, GONAL-f bol účinnejší než urinárny FSH za podmienok nižšej celkovej dávky a na dosiahnutie stavu pred ovuláciou bol potrebný kratší čas liečby. Bola dokázaná bioekvivalencia medzi ekvivalentnými dávkami jednodávkových foriem a viacdávkových foriem GONALU-f. Odporúča sa dodržiavať nižšie uvedené odporúčané počiatočné dávky.

yle="text-decoration: underline;">Ženy s anovuláciou (vrátane PCOD):

Zámerom liečby GONALOM-f je vývoj jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní
hCG uvoľní vajíčko.

GONAL-f možno podávať ako sériu denných injekcií. U pacientok s menštruáciou sa má liečba začať
počas prvých 7 dní menštruačného cyklu.

Liečba sa má prispôsobiť individuálnej odpovedi pacientky, čo sa stanoví ultrazvukovým meraním veľkosti folikulu a/alebo sekrécie estrogénov. Zvyčajne používaná schéma sa začína pri 75-150 IU FSH denne a je vhodné ju zvyšovať o 37,5 alebo, ak je to potrebné, o 75 IU v 7- alebo lepšie v 14- denných intervaloch na dosiahnutie adekvátnej, no nie nadmernej odpovede. Maximálna denná dávka zvyčajne neprevyšuje 225 IU FSH. Ak po 4 týždňoch liečby zlyhá adekvátna odpoveď pacientky, cyklus sa má prerušiť a u pacientky sa má obnoviť liečba s vyššou

počiatočnou dávkou než
v prerušenom cykle.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď, 24–48 hodín po poslednej injekcii GONALU-f sa má podať jediná injekcia hCG 5000 IU až 10 000 IU. Pacientke sa odporúča, aby mala pohlavný styk v deň podania a deň po podaní hCG. Prípadne možno vykonať vnútromaternicovú inseminácia (IUI).

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď, liečba sa má ukončiť a hCG nepodať (pozri časť 4.4). Liečba sa má obnoviť v nasledujúcom cykle s použitím nižších dávok než v predchádzajúcom cykle.

yle="text-decoration: underline;">Ženy podstupujúce ovariálnu stimuláciu s vývojom viacerých folikulov pred *in vitro* fertilizáciouyle="text-decoration: underline;">alebo inými metódami asistovanej reprodukcie:

Bežne používaná schéma superovulácie spočíva v podaní 150-225 IU GONALU-f denne, začína sa
v 2. alebo 3. deň cyklu. Liečba pokračuje dovtedy, kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov (ako sa stanoví sledovaním koncentrácií estrogénu v sére a/alebo ultrazvukovým vyšetrením) s dávkou, ktorá sa upravuje podľa odpovede pacientky, no zvyčajne nepresahuje 450 IU denne. Adekvátny
vývoj folikulov sa spravidla dosiahne v priemere na desiaty deň liečby (v rozmedzí od 5 do 20 dní).

24–48 hodín po poslednej injekcii GONALU-f sa podá jediná injekcia až do 10 000 IU hCG na indukciu záverečného dozrievania folikulov.

Na potlačenie prudkého nárastu endogénneho LH a na kontrolu tonických hladín LH sa zvyčajne používa tzv. „down regulation“ s agonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).
Vo zvyčajne používanom protokole 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 liečby agonistom sa začne podávať 150-
225 IU GONALU-f prvých 7 dní. Dávka sa potom upraví v závislosti od odpovede ovárií.

Celkové skúsenosti s IVF poukazujú na to, že miera úspešnosti liečby počas prvých 4 pokusov zostáva spravidla stabilná a následne postupne klesá.

yle="text-decoration: underline;">Ženy s anovuláciou v dôsledku závažnej deficiencie LH a FSH:

U žien s deficienciou LH a FSH (hypogonadotropný hypogonádizmus) je cieľom liečby GONALOM-f
v spojení s lutropínom alfa vývoj jediného zrelého Graafovho folikulu, z ktorého sa po podaní
ľudského choriogonadotropínu (hCG) uvoľní vajíčko.
GONAL-f sa má podávať v sérii denných injekcií súbežne s lutropínom alfa. Keďže ide o pacientky s amenoreou, ktoré majú nízku endogénnu sekréciu estrogénov, liečbu možno začať kedykoľvek.

Liečba sa má prispôsobiť individuálnej odpovedi pacientky, čo sa stanoví meraním veľkosti folikulu ultrazvukom a odpoveďou estrogénov. Odporučená schéma sa začína so 75 IU lutropínu alfa denne so
75-150 IU FSH.

Pokiaľ sa považuje za vhodné zvýšiť dávku FSH, najvhodnejšie je dávku prispôsobovať po 7-14 denných intervaloch a najlepšie zvýšením o 37,5-75 IU. Prijateľné je predĺženie trvania stimulácie akéhokoľvek jedného cyklu až na 5 týždňov.

Ak sa dosiahne optimálna odpoveď, 24–48 hodín po poslednej injekcií GONALU-f a lutropínu alfa sa podá jediná injekcia 5000 IU až do 10 000 IU hCG. Pacientke sa odporúča, aby mala pohlavný styk
v deň podania a deň po podaní hCG.
Prípadne možno vykonať vnútromaternicovú inseminácíu (IUI).

Keďže nedostatok substancií s luteotropnou aktivitou (LH/hCG) po ovulácii môže spôsobiť predčasné zlyhanie vzniku corpus luteum, je potrebné zvážiť podporu luteálnej fázy.

Ak sa dosiahne nadmerná odpoveď, liečba sa má ukončiť a hCG nepodať. Liečba sa má obnoviť v nasledujúcom cykle s nižšou dávkou FSH než v predchádzajúcom cykle.

yle="text-decoration: underline;">Muži s hypogonadotropným hypogonádizmom:

GONAL-f sa má podávať v dávke 150 IU trikrát týždenne súbežne s hCG minimálne počas 4
mesiacov. Ak sa po tomto období nezistí odpoveď pacienta, v kombinovanej liečbe možno pokračovať; súčasné klinické skúsenosti ukázali, že na dosiahnutie spermatogenézy môže byť potrebná najmenej 18 mesačná liečba.

**4.3 Kontraindikácie**

GONAL-f sa nesmie používať:
• pri precitlivenosti na liečivo folitropín alfa, FSH alebo na niektorú z pomocných látok
• v prípade nádorov hypotalamu a hypofýzy

a u žien pri:
• zväčšení ovárií alebo cystách, ktoré nie sú spôsobené syndrómom polycystických ovárií
• gynekologickom krvácaní z neznámej príčiny
• karcinóme ovárií, maternice alebo prsníkov
GONAL-f sa nemá podávať, ak nemožno dosiahnuť účinnú odpoveď, ako je: U žien:
• primárne zlyhanie ovárií
• malformácia pohlavných orgánov inkompatibilná s graviditou
• fibroidné nádory maternice inkompatibilné s graviditou

U mužov:
• primárna insuficiencia semeníkov

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

GONAL-f je účinná gonadotropná látka, ktorá môže spôsobiť mierne až závažné nežiaduce reakcie a má ju používať iba lekár, ktorý je dôkladne oboznámený s problémami neplodnosti a ich liečbou.

Liečba gonadotropínom si určitý čas vyžaduje osobitný prístup lekára a ošetrujúceho zdravotníckeho personálu, ako i dostupnosť vhodných monitorovacích zariadení. Bezpečné a efektívne používanie GONALU-f u žien si vyžaduje monitorovanie odpovede ovárií, a to buď ultrazvukom samým, alebo vhodnejšie v kombinácii s meraním hladiny estrogénov v sére na štandardnej úrovni. Jednotlivé pacientky môžu na podávanie FSH reagovať rôzne, u niektorých pacientok je odpoveď nedostatočná. Najnižšia účinná dávka vzhľadom na zámer liečby sa má použiť tak pre mužov, ako i pre ženy.

GONAL-f si majú sami podávať len tí pacienti, ktorí sú dobre motivovaní, adekvátne zaškolení a majú možnosť poradiť sa s lekárom. Počas zaškolovania pacienta na samopodanie, sa majú zohľadniť špeciálne pokyny na použitie viacdávkovej formy.

Keďže viacdávkový GONAL-f je určený na viacero injekcií, pacient má dostať jasné pokyny, aby sa vyvaroval nesprávnemu použitiu viacdávkovej formy.

Z dôvodu lokálnej reaktivity na benzylalkohol sa nasledujúce dni nemá použiť rovnaké

miesto vpichu injekcie.

Prvá injekcia GONAL-f sa má podať pod priamym lekárskym dohľadom.

Pacienti s porfýriou alebo s porfýriou v rodinnej anamnéze sa počas liečby GONALOM-f majú dôkladne sledovať. Deteriorizácia alebo prvý prejav tohto stavu môže byť dôvodom na prerušenie liečby.
GONAL-f obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“. yle="text-decoration: underline;">Liečba u žien

Pred začatím liečby sa má u oboch partnerov vyšetriť neplodnosť, ako i zjavné aj domnelé
kontraindikácie gravidity. Pacienti sa osobitne majú vyšetriť na hypotyreoidizmus, adrenokortikálnu deficienciu, hyperprolaktinémiu, nádory hypotalamu a hypofýzy a v prípade ich potvrdenia začať špecifickú liečbu.

Pacientky, podrobujúce sa stimulácii rastu folikulov, či už v rámci liečby anovulačnej infertility alebo ART metód, sa môžu stretnúť so zväčšením ovárií alebo vývojom hyperstimulácie. Dodržiavanie odporúčaného dávkovania GONALU-f, schém podávania a starostlivé monitorovanie liečby minimalizuje výskyt takýchto prípadov. Rýchla interpretácia indikácie vývoja a dozrievania folikulov si vyžaduje lekára, ktorý má skúsenosti s interpretáciou príslušných testov.

Klinické štúdie ukázali, že zvýšená citlivosť ovárií na GONAL-f vzniká po jeho aplikácii s lutropínom alfa. Pokiaľ sa považuje za vhodné zvýšiť dávku FSH, najvhodnejšie je dávku prispôsobovať v 7-14 denných intervaloch a najlepšie zvýšením o 37,5-75 IU.

Nevykonali sa priame porovnania GONALU-f/LH s ľudským menopauzálnym gonadotropínom (hMG). Porovnania s údajmi z minulosti naznačili, že miera ovulácie dosiahnutá po aplikácii GONAL- f /LH je podobná ako tá, ktorú možno dosiahnuť s hMG.

**Ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS)**

OHSS je medicínska udalosť odlišná od nekomplikovaného zväčšenia ovárií. OHSS je syndróm, ktorý sa môže prejavovať zvyšujúcim sa stupňom závažnosti. Tvorí ho značné zväčšenie vaječníkov, vysoká hladina pohlavných steroidov v sére a zvýšená permeabilita ciev, ktorá môže vyústiť do akumulácie tekutín v peritoneálnych, pleurálnych a zriedkavo aj perikardiálnych dutinách.

Nasledovné symptómy možno pozorovať v závažných prípadoch OHSS: bolesti brucha, vzdutie brucha, nadmerné zväčšenie vaječníkov, prírastok telesnej

hmotnosti, dyspnoe, oligúria a gastrointestinálne symptómy, vrátane nauzey, vracania a hnačky. Klinicky významné sú hypovolémia, hemokoncentrácia, porušená rovnováha elektrolytov, ascites, hemoperitoneum, pleurálna efúzia, hydrotorax, akútne bolesti pľúc a tromboembolické príhody. Závažný OHSS môže veľmi zriedkavo skomplikovať pulmonálna embólia, mozgový infarkt a infarkt myokardu.

Nadmerná odpoveď na liečbu gonadotropínom len zriedkavo vedie k vzniku OHSS, pokiaľ sa nepodá hCG, ktorý spúšťa ovuláciu. Preto v prípadoch ovariálnej hypestimulácie je obozretnejšie hCG nepodať a pacientke odporučiť sexuálnu abstinenciu alebo používanie bariérovej antikoncepcie najmenej 4 dni. OHSS môže rýchlo progredovať (za 24 hodín až niekoľko dní), a tým sa môže vyvinúť závažná medicínska udalosť, preto sa pacientky majú sledovať najmenej dva týždne po podaní hCG.

Na minimalizáciu rizika OHSS alebo mnohopočetnej gravidity sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie ako aj meranie estradiolu. Pri anovulácii je riziko OHSS a mnohopočetnej gravidity zvýšené pri hladine estradiolu v sére > 900 pg/ml (3300 pmol/l) a viac než 3 folikuloch s priemerom 14 mm alebo vyšším. Pri ART je zvýšené riziko OHSS pri hladine estradiolu v sére > 3000 pg/ml (11 000 pmol/l)
a 20 alebo viacerých folikuloch s priemerom 12 mm alebo vyšším. Ak je hladina estradiolu
> 5500 pg/ml (20 200 pmol/l) a celkovo je prítomných 40 alebo viac folikulov, hCG sa nesmie podať.

Dodržiavanie odporúčaných dávok GONAL-f, schém podávania a starostlivé monitorovanie liečby minimalizuje výskyt vzniku ovariálneho hyperstimulačného syndrómu a mnohopočetnej gravidity (pozri časti 4.2 a 4.8).
Pri ART 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 a dosahuje svoje maximum približne od siedmeho do desiateho dňa po liečbe. OHSS zvyčajne spontánne ustúpi so začiatkom menštruácie.

Ak sa vyskytne závažná forma OHSS, liečba gonadotropínom sa má prerušiť, ak ešte pretrváva, pacientku hospitalizovať a začať špecifickú liečbu OHSS.

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

**Mnohopočetná gravidita**

Mnohopočetná gravidita, osobitne vysokého stupňa, prináša zvýšené riziko

nepriaznivých materských a perinatálnych následkov.

U pacientok, ktoré podstupujú indukciu ovulácie GONALOM-f, je zvýšený výskyt mnohopočetnej gravidity v porovnaní s prirodzeným počatím. Vo väčšine mnohopočetných gravidít ide o dvojčatá. Na minimalizáciu rizika vzniku mnohopočetnej gravidity sa odporúča starostlivý monitoring odpovede ovárií.

U pacientok podrobujúcich sa metódam ART sa riziko mnohopočetnej gravidity spája hlavne s počtom transferov embryí, ich kvalitou a vekom pacientky.

Pacientka sa má pred začiatkom liečby oboznámiť s potenciálnym rizikom mnohopočetnej gravidity.

**Potrat**

Incidencia vzniku spontánnych potratov alebo umelých potratov je vyššia u pacientok podrobujúcich sa stimulácii rastu folikulov na indukciu ovulácie alebo ART než v zdravej populácii.

**Mimomaternicová gravidita**

U žien s ochoreniami vajíčkovodov v anamnéze je riziko mimomaternicovej gravidity, či už po spontánnom oplodnení, alebo po liečbe fertility. Výskyt mimomaternicovej gravidity po IVF sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 5% v porovnaní s ostatnou populáciou 1 až 1,5%.

**Nádory reprodukčného systému**

Pozoroval sa vznik nádorov na ováriách a v iných reprodukčných orgánoch, tak benígnych, ako i malígnych u žien, ktoré sa podrobili viacnásobným liečebným schémam v terapii infertility. Dosiaľ však nie je dokázané, či liečba gonadotropínmi zvyšuje alebo nezvyšuje základnú líniu rizika týchto nádorov u neplodných žien.

**Vrodené malformácie**

Výskyt vrodených malformácií po ART môže byť v porovnaní s prirodzeným počatím mierne zvýšený. Pravdepodobne to môže byť zapríčinené rozdielmi v charakteristike rodičov (napr. vek matky, charakter spermií) a mnohopočetnými graviditami.

**Tromboembolické príhody**

U žien so všeobecne známymi rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody, ako je osobná alebo rodinná anamnéza, môže liečba gonadotropínmi toto riziko ešte zvýšiť. U týchto žien je potrebné zvážiť úžitok podávania gonadotropínu proti rizikám. Treba však poukázať aj na to, že samotná gravidita prináša tiež zvýšené riziko tromboembolických príhod.

yle="text-decoration: underline;">Liečba u mužov

Zvýšené hladiny endogénneho FSH indikujú primárne zlyhanie semenníkov. Títo pacienti nereagujú
na liečbu GONAL-f/hCG.

Na zhodnotenie odpovede sa odporúča vyšetrenie spermií 4 až 6 mesiacov po začiatku liečby.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie GONALU-f s inými liečivami, ktoré sa používajú na stimuláciu ovulácie (napr. hCG, citrát klomifénu) môže zosilňovať folikulárnu odpoveď, zatiaľ čo súbežné podávanie GnRH agonistu na indukciu desenzibilizácie hypotalamu si môže vyžiadať zvýšenie dávky GONALU-f na navodenie adekvátnej odpovede ovárií. Žiadna iná klinicky významná lieková interakcia sa nezaznamenala počas liečby GONALOM-f .

GONAL-f sa nemá podávať ako zmes s inými liekmi v tej istej injekčnej striekačke.

**4.6 Gravidita a laktácia**

**Používanie v gravidite**

Na používanie GONALU-f v gravidite nie je žiadna indikácia. Po kontrolovanej ovariálnej hyperstimulácii sa u klinicky používaných gonadotropínov nezaznamenalo žiadne teratogénne riziko. V prípade expozície v gravidite klinické údaje nie sú dostatočné na vylúčenie teratogénneho účinku rekombinantného hFSH. Doposiaľ sa však nezaznamenal konkrétny malformačný účinok. V štúdiách so zvieratami sa nepozoroval žiaden teratogénny účinok.

**Používanie počas laktácie**

GONAL-f nie je indikovaný počas laktácie. Sekrécia prolaktínu počas laktácie môže znamenať
zníženie pravdepodobnosti stimulácie ovárií.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Liečba u žien**

| | | |
|---|---|---|
| Poruchy imunitného systému | Veľmi zriedkavé (<1/10,000) | Mierne systémové alergické reakcie (napr. mierne formy erytému, vyrážky, opuchu tváre, urtikárie, edému, ťažkostí s dýchaním). Taktiež sa hlásili ťažké prípady alergických reakcií vrátane anafylaktických reakcií. |
| Poruchy nervového systému | Veľmi časté (>1/10) | Bolesť hlavy |
| Cievne poruchy | Veľmi zriedkavé (<1/10,000) | Tromboembolizmus, zvyčajne spojený so závažným OHSS |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi zriedkavé (<1/10,000) | Exacerbácia alebo zhoršenie astmy |
| Gastrointestinálne poruchy | Časté (>1/100, <1/10) | Bolesti brucha a gastrointestinálne symptómy, ako sú nauzea, vracanie, hnačka, kŕče v bruchu a plynatosť |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Veľmi časté (>1/10) | Ovariálne cysty |
| | Časté (>1/100, <1/10) | Mierny až stredný OHSS (pozri časť 4.4) |
| | Menej časté (>1/1,000, <1/100) | Závažný OHSS (pozri časť 4.4) |
| | Zriedkavé (>1/10,000, <1/1,000) | Torzia ovárií, komplikácie OHSS |