

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 75 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 5,5 mikrogrami alfa folitropīna (*Follitropin alfa*)*, kas atbilst 75 SV. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 75 SV.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulvera izskats: balta liofilizēta masa.

Šķīdinātāja izskats: dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Sagatavotā šķīduma pH ir 6,5 līdz 7,5.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro fertilisation* – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* - hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3. cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu *corpus luteum* mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediatrikālā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Injekcijas vieta katru dienu ir jāmaina.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL-f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontrindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugošā smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, ascīti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplicēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējas OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņēmti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispārāztītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotības risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildreakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildreakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemītošu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATK, kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdam teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Saharoze
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Metionīns
Polisorbāts 20
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Tūlītējai un vienreizējai lietošanai pēc pirmās atvēršanas un sagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

GONAL-f preparāts ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir 3 ml flakonos (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu. 1 ml šķīdinātājs sagatavošanai ir 1 ml pilnšļircēs (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni.

Zāles ir iepakojumos pa 1, 5 vai 10 flakoniem ar 1, 5 vai 10 šķīdinātāja pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vienreizējai lietošanai.

GONAL-f pirms ievadīšanas jāpagatavo ar šķīdinātāju (skatīt punktu „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju” lietošanas instrukcijā).

GONAL-f var vēl sagatavot ar alfa lutropīnu un ievadīt vienlaicīgi vienas injekcijas veidā. Šajā gadījumā vispirms ir jāpagatavo alfa lutropīns un tad tas jāizmanto, lai izšķīdinātu GONAL-f pulveri. Pētījumos pierādīts, ka vienlaicīga lietošana ar alfa lutropīnu būtiski neietekmē aktīvo vielu aktivitāti, stabilitāti un farmakokinētiskās vai farmakodinamiskās īpašības.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/95/001/025
EU/1/95/001/026
EU/1/95/001/027

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vairākdevu flakons satur 87 mikrogramus alfa folitropīna (*Follitropin alfa*)*, (atbilst 1 200 SV), lai pacients saņemtu 77 mikrogramus (atbilst 1 050 SV) 1,75 ml. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 600 SV.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 9,45 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulvera izskats: balta liofilizēta masa.

Šķīdinātāja izskats: dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Sagatavotā šķīduma pH ir 6,5 līdz 7,5.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro* fertilisation – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* - hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Turpmākajā tabulā norādīts tilpums, kas jāinjicē, lai ievadītu nozīmēto devu:

Deva (SV)	Injicējamais tilpums (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3 cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu corpus luteum mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Sakarā ar to, ka daudzdevu GONAL-f ir paredzēts vairākām injekcijām un lai izvairītos no daudzdevu preparāta nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz izsmeļoša informācija.

Iespējamās lokālās reakcijas dēļ pret benzilspirtu divas dienas pēc kārtas nedrīkst injicēt vienā vietā.

Atsevišķi sagatavotie flakoni jāizmanto tikai vienam pacientam.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL-f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontraindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugoši smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, ascīti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplīcēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējas OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadū slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotības risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Šķīdinātājs satur benzilspirtu

Pēc sagatavošanas ar piegādāto šķīdinātāju šīs zāles satur 1,23 mg benzilspirta katrā 75 SV devā, kas ir līdzvērtīgi 9,45 mg/ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Jūtība pret lateksu

Pilnšļirces, kas satur sagatavošanai paredzēto šķīdinātāju, adatas aizsargs satur lateksu (dabisku sausu gumiju), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Ja ir paaugstināta jutība pret šīm palīgvielām, ir pieejams iepakojums (GONAL-f 75 IU pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai) bez benzilspirta un lateksa.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildreakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildreakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemēroto risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATĶ kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Trušiem ar 0,9% benzilspirtu sagatavots preparāts un pats 0,9% benzilspirts izraisīja attiecīgi nelielu asiņošanu un subakūtu iekaisumu pēc vienas subkutānas injekcijas vai vieglu iekaisumu un degeneratīvas pārmaiņas pēc vienas intramuskulāras injekcijas.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Saharoze
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām
Benzilspirts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Sagatavotais šķīdums ir stabils 28 dienas temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

GONAL-f preparāts ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir 3 ml flakonos (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu. Šķīdinātājs sagatavošanai ir 2 ml pilnšļircēs (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni. Ievadīšanai paredzētās šļirces gatavotas no polipropilēna, rūpnieciski pievienotā adata gatavota no nerūsējoša tērauda.

Zāles ir iepakojumos pa 1 flakonam ar pulveri un 1 pilnšļircei ar šķīdinātāju sagatavošanai, kā arī ar 15 vienreizējas lietošanas šļircēm ievadīšanai, kas graduētas FSH vienībās.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveri pirms ievadīšanas sagatavo ar 2 ml šķīdinātāja.

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveri nedrīkst sagatavot ne ar vienu citu GONAL-f konteineru.

Sagatavošanai drīkst izmantot tikai šķīdinātāju pilnšļircē, kas ir iepakojumā. Pēc tam pilnšļirce jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. GONAL-f daudzdevu kārbā ir šļirču komplekts, kas graduētas FSH vienībās. Var izmantot arī 1 ml šļirci, kas graduēta ml, ar rūpnieciski pievienotu adatu subkutānai lietošanai (skatīt punktu „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju” lietošanas instrukcijā).

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/021

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vairākdevu flakons satur 44 mikrogramus alfa folitropīna (*Follitropin alfa*)*, (atbilst 600 SV), lai pacients saņemtu 33 mikrogramus (atbilst 450 SV) 0,75 ml. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 600 SV.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 9,45 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulvera izskats: balta liofilizēta masa.

Šķīdinātāja izskats: dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Sagatavotā šķīduma pH ir 6,5 līdz 7,5.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro* fertilisation – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* - hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Turpmākajā tabulā norādīts tilpums, kas jāinjicē, lai ievadītu nozīmēto devu:

Deva (SV)	Injicējamais tilpums (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3 cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu corpus luteum mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Sakarā ar to, ka daudzdevu GONAL-f ir paredzēts vairākām injekcijām un lai izvairītos no daudzdevu preparāta nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz izsmelīga informācija.

Iespējamās lokālās reakcijas dēļ pret benzilspirtu divas dienas pēc kārtas nedrīkst injicēt vienā vietā.

Atsevišķi sagatavotie flakoni jāizmanto tikai vienam pacientam.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā un lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL-f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontraindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināms. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugošā smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, ascīti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplīcēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējas OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotās risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Šķīdinātājs satur benzilspirtu

Pēc sagatavošanas ar piegādāto šķīdinātāju šīs zāles satur 1,23 mg benzilspirta katrā 75 SV devā, kas ir līdzvērtīgi 9,45 mg/ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Jūtība pret lateksu

Pilnšļirces, kas satur sagatavošanai paredzēto šķīdinātāju, adatas aizsargs satur lateksu (dabisku sausu gumiju), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Ja ir paaugstināta jutība pret šīm palīgvielām, ir pieejams iepakojums (GONAL-f 75 IU pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai) bez benzilspirta un lateksa.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildreakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildreakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemērojamu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATĶ kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Trušiem ar 0,9% benzilspirtu sagatavots preparāts un pats 0,9% benzilspirts izraisīja attiecīgi nelielu asiņošanu un subakūtu iekaisumu pēc vienas subkutānas injekcijas vai vieglu iekaisumu un deģeneratīvas pārmaiņas pēc vienas intramuskulāras injekcijas.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Saharoze
Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām
Benzilspirts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Sagatavotais šķīdums ir stabils 28 dienas temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

GONAL-f preparāts ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai. Pulveris ir 3 ml flakonos (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni (brombutila gumija) un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu. Šķīdinātājs sagatavošanai ir 1 ml pilnšļircēs (1. hidrolītiskās klases stikls) ar gumijas aizbāzni. Ievadīšanai paredzētās šļirces gatavotas no polipropilēna, rūpnieciski pievienotā adata gatavota no nerūsējoša tērauda.

Zāles ir iepakojumā pa 1 flakonam ar pulveri un 1 pilnšļircei ar šķīdinātāju sagatavošanai, kā arī ar 6 vienreizējas lietošanas šļircēm ievadīšanai, kas graduētas FSH vienībās.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveri pirms ievadīšanas sagatavo ar 1 ml šķīdinātāja.

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveri nedrīkst sagatavot ne ar vienu citu GONAL-f konteineru.

Sagatavošanai drīkst izmantot tikai šķīdinātāju pilnšļircē, kas ir iepakojumā. Pēc tam pilnšļirce jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. GONAL-f daudzdevu kārbā ir šļirču komplekts, kas graduētas FSH vienībās. Var izmantot arī 1 ml šļirci, kas graduēta ml, ar rūpnieciski pievienotu adatu subkutānai lietošanai (skatīt punktu „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju” lietošanas instrukcijā).

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/031

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 150 SV/0,24 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce satur 150 SV (atbilst 11 mikrogramiem) alfa folitropīna* 0,24 ml šķīduma.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,7 līdz 7,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro fertilisation* – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* – hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Pacienti ārstēšanas kursa laikā jānodrošina ar pareizu pildspalvveida pilnšļircu skaitu, kā arī viņiem jāiemāca pareiza injekciju tehnika.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3. cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu *corpus luteum* mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediātriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Tā kā GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ar daudzdevu kārtidžu ir paredzēta vairākām injekcijām, lai izvairītos no daudzdevu formas nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz skaidri norādījumi.

Ieteikumus par zāļu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci skatīt 6.6. apakšpunktā un „Lietošanas pamācībā”.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL–f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontrindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugoša smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, asēti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplicēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju, išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējas OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotības risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildeakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildeakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemītošu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATK kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Poloksamērs 188
Saharoze
Metionīns
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
m-krezols
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Zāles pirms atvēršanas un derīguma termiņa laikā vienu 3 mēnešus ilgu laika periodu var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Zāles jāizmet, ja tās šo 3 mēnešu laikā netiek izlietotas.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,24 ml šķīdums injekcijām ir 3 ml kārtidžā (1. tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (halogēnbutila gumija) un alumīnija gofrētu vāciņu, kas pārklāts ar melnu gumiju.

Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 4 adatas, kas paredzētas zāļu ievadīšanai, izmantojot pildspalvveida injicētāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Skatīt „Lietošanas pamācību”.

Pirms subkutānas lietošanas un, ja pildspalvveida pilnšļirce ir uzglabāta ledusskapī, pildspalvveida pilnšļircei vismaz 30 minūtes pirms injekcijas jāatrodas istabas temperatūrā, lai zāles sasniegtu istabas temperatūru. Pildspalvveida pilnšļirces sildīšanai nedrīkst izmantot mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina 28 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

GONAL-f 150 SV/0,24 ml šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē kārtidžs nav paredzēts izjaukšanai.

Izmantotās adatas jāiznīcina tūlīt pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/036

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 300 SV/0,48 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce satur 300 SV (atbilst 22 mikrogramiem) alfa folitropīna* 0,48 ml šķīduma.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,7 līdz 7,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro fertilisation* – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* – hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Pacienti ārstēšanas kursa laikā jānodrošina ar pareizu pildspalvveida pilnšļircu skaitu, kā arī viņiem jāiemāca pareiza injekciju tehnika.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3. cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu *corpus luteum* mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Tā kā GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ar daudzdevu kārtidžu ir paredzēta vairākām injekcijām, lai izvairītos no daudzdevu formas nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz skaidri norādījumi.

Ieteikumus par zāļu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci skatīt 6.6. apakšpunktā un „Lietošanas pamācībā”.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL–f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontrindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugoša smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, ascīti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplicēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju, išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējās OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtošanās risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbilde reakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbilde reakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemītošu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATK kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Poloksamērs 188
Saharoze
Metionīns
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
m-krezols
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Zāles pirms atvēršanas un derīguma termiņa laikā vienu 3 mēnešus ilgu laika periodu var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Zāles jāizmet, ja tās šo 3 mēnešu laikā netiek izlietotas.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,48 ml šķīdums injekcijām ir 3 ml kārtidžā (1. tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (halogēnbutila gumija) un alumīnija gofrētu vāciņu, kas pārklāts ar melnu gumiju.

Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 8 adatas, kas paredzētas zāļu ievadīšanai, izmantojot pildspalvveida injicētāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Skatīt „Lietošanas pamācību”.

Pirms subkutānas lietošanas un, ja pildspalvveida pilnšļirce ir uzglabāta ledusskapī, pildspalvveida pilnšļircei vismaz 30 minūtes pirms injekcijas jāatrodas istabas temperatūrā, lai zāles sasniegtu istabas temperatūru. Pildspalvveida pilnšļirces sildīšanai nedrīkst izmantot mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina 28 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

GONAL-f 300 SV/0,48 ml šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē kārtidžs nav paredzēts izjaukšanai.

Izmantotās adatas jāiznīcina tūlīt pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/033

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 450 SV/0,72 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce satur 450 SV (atbilst 33 mikrogramiem) alfa folitropīna* 0,72 ml šķīduma.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,7 līdz 7,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro fertilisation* – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* – hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Pacienti ārstēšanas kursa laikā jānodrošina ar pareizu pildspalvveida pilnšļircu skaitu, kā arī viņiem jāiemāca pareiza injekciju tehnika.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija.

Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3. cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu *corpus luteum* mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediātriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Tā kā GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ar daudzdevu kārtidžu ir paredzēta vairākām injekcijām, lai izvairītos no daudzdevu formas nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz skaidri norādījumi.

Ieteikumus par zāļu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci skatīt 6.6. apakšpunktā un „Lietošanas pamācībā”.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL–f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontrindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugoša smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, asēti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplicēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju, išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējas OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotības risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildeakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildeakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemītošu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATK kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Poloksamērs 188
Saharoze
Metionīns
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
m-krezols
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Zāles pirms atvēršanas un derīguma termiņa laikā vienu 3 mēnešus ilgu laika periodu var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Zāles jāizmet, ja tās šo 3 mēnešu laikā netiek izlietotas.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,72 ml šķīdums injekcijām ir 3 ml kārtidžā (1. tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (halogēnbutila gumija) un alumīnija gofrētu vāciņu, kas pārklāts ar melnu gumiju.

Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 12 adatas, kas paredzētas zāļu ievadīšanai, izmantojot pildspalvveida injicētāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Skatīt „Lietošanas pamācību”.

Pirms subkutānas lietošanas un, ja pildspalvveida pilnšļirce ir uzglabāta ledusskapī, pildspalvveida pilnšļircei vismaz 30 minūtes pirms injekcijas jāatrodas istabas temperatūrā, lai zāles sasniegtu istabas temperatūru. Pildspalvveida pilnšļirces sildīšanai nedrīkst izmantot mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina 28 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

GONAL-f 450 SV/0,72 ml šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē kārtidžs nav paredzēts izjaukšanai.

Izmantotās adatas jāiznīcina tūlīt pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/034

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 900 SV/1,44 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce satur 900 SV (atbilst 66 mikrogramiem) alfa folitropīna* 1,44 ml šķīduma.

* rekombinēts cilvēka folikulstimulējošais hormons (r-hFSH), kas iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Šķīduma pH ir 6,7 līdz 7,3.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušām sievietēm

- Anovulācija (arī policistisko olnīcu sindroms) sievietēm, kam ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva.
- Vairāku folikulu veidošanās stimulācijai sievietēm superovulācijai mākslīgās apaugļošanas procedūrā (*assisted reproductive technologies* – ART), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanā (*in vitro fertilisation* – IVF), gamētu transfērā olvadā vai zigotu transfērā olvadā.
- GONAL-f kopā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu ir paredzēts lietošanai folikulu attīstības stimulācijai sievietēm ar smagu LH un FSH deficītu.

Pieaugušiem vīriešiem

- GONAL-f ir paredzēts lietošanai kopā ar cilvēka horiongonadotropīna (*human chorionic gonadotropin* – hCG) terapiju spermatogēnēzes stimulācijai vīriešiem ar iedzimtu vai iegūtu hipogonadotropisku hipogonādismu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar GONAL-f jāsāk auglības traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Pacienti ārstēšanas kursa laikā jānodrošina ar pareizu pildspalvveida pilnšļircu skaitu, kā arī viņiem jāiemāca pareiza injekciju tehnika.

Devas

GONAL-f klīniskais novērtējums rāda, ka tā dienas devām, lietošanas shēmām un ārstēšanas uzraudzības procedūrām ir jābūt individualizētām, lai panāktu optimālu folikulu attīstību un samazinātu nevēlamas olnīcu hiperstimulācijas risku. Ieteicams lietot tālāk minētās sākumdevas.

Starp ekvivalentām vienu devu saturošu GONAL-f preparātu un vairākas devas saturošu preparātu devām pierādīta bioekvivalence.

Sievietes, kurām nenotiek ovulācija (arī ar policistisko olnīcu sindromu)

GONAL-f var lietot ikdienas injekciju kursa veidā. Sievietēm, kurām ir menstruācijas, ārstēšana jāsāk pirmās 7 menstruālā cikla dienās.

Reģistrācijas pētījumos parastā lietošanas shēma sākās ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ar 7 vai labāk 14 dienu starplaiku, ja tas bija nepieciešams, devu varēja palielināt par 37,5 SV vai 75 SV, lai iegūtu pietiekamu, bet ne pārmērīgu atbildreakciju.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Sākumdevu var pakāpeniski pielāgot (a) lietojot mazāku devu nekā 75 SV dienā, ja ir paredzama pārmērīga olnīcu atbildreakcija folikulu skaita ziņā, pamatojoties uz pacientes klīnisko profilu (vecumu, ķermeņa masas indeksu, olnīcu rezervi); vai (b) var apsvērt lielāku devu nekā 75 līdz maksimāli 150 SV dienā lietošanu, ja ir paredzama vājāka olnīcu atbildreakcija. Pacientes atbildreakcija rūpīgi jāuzrauga, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 225 SV FSH.

Ja pacientei saskaņā ar ārsta novērtējumu ir pārmērīga olnīcu atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nākamam ciklam jāordinē mazāku devu nekā iepriekšējā ciklā.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu rekombinantā cilvēka alfa horiongonadotropīna (r-hCG) vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Var veikt arī intrauterīno insemināciju.

Sievietēm, kurām tiek stimulētas olnīcas vairāku folikulu attīstībai pirms ārpusķermeņa apaugļošanas vai citas mākslīgās apaugļošanas procedūras

Reģistrācijas pētījumos superovulācijai parasti izmantoja 150 līdz 225 SV GONAL-f dienā, sākot 2. vai 3. cikla dienā.

Klīniskajā praksē sākumdevu parasti nosaka individuāli, pamatojoties uz pacientes klīniskajām īpašībām, piemēram, olnīcu rezerves marķieriem, vecumu, ķermeņa masas indeksu un, ja piemērojams, olnīcu iepriekšējo atbildreakciju uz olnīcu stimulāciju.

Sākumdeva

Ja ir sagaidāma vāja olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var pakāpeniski pielāgot līdz devai, kas nepārsniedz 450 SV dienā. Un otrādi, ja ir sagaidāma pārmērīga olnīcu atbildreakcija, sākumdevu var samazināt zem 150 SV.

Pacientes atbildreakcija jāturpina rūpīgi uzraudzīt, nosakot folikulu izmēru un skaitu ar ultraskaņu un/vai estrogēnu sekrēciju, līdz tiek sasniegta atbilstoša folikulu attīstība.

GONAL-f var ievadīt vienu pašu vai, lai novērstu priekšlaicīgu luteinizāciju, kombinācijā ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu.

Devas pielāgošana

Ja pacientei nenovēro adekvātu atbildreakciju (olnīcu atbildreakcija ir vāja vai pārmērīga), šī ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar ārsta noteikto aprūpes standartu. Vājas atbildreakcijas gadījumā dienas deva nedrīkst pārsniegt 450 SV FSH.

Galīgā folikulu nobriešana

Kad iegūta pietiekama olnīcu atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV līdz 10 000 SV hCG injekciju galīgai folikulu nobriešanai.

Sievietes, kurām ir smags LH un FSH deficīts

Sievietēm ar LH un FSH deficītu GONAL-f terapijas kombinācijā ar luteinizējošā hormona (LH) preparātu mērķis ir veicināt folikulu attīstību, kurai seko galīgā nobriešana pēc cilvēka horiongonadotropīna (hCG) ievadīšanas. GONAL-f lieto ikdienas injekciju veidā vienlaikus ar alfa lutropīnu. Ja šai pacientei nav menstruāciju un ir zema endogēnā estrogēnu sekrēcija, ārstēšanu var sākt jebkurā brīdī.

Ieteicamā lietošanas shēma sākas ar 75 SV alfa lutropīna kopā ar 75 līdz 150 SV FSH katru dienu. Ārstēšana jāpielāgo pacientes individuālai atbildreakcijai, mērot folikula izmēru ar ultraskaņu un nosakot estrogēnu sekrēciju.

Ja ārsts uzskata, ka nepieciešama FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14-dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV. Stimulācijas ilgumu vienā ciklā var paildzināt līdz 5 nedēļām.

Kad sasniegta optimāla atbildreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas ievada vienu 250 mikrogramu r-hCG vai 5 000 SV (līdz 10 000 SV) hCG injekciju. Pacientei ieteicama dzimumtuvība hCG lietošanas dienā un nākamā dienā. Alternatīvi, pamatojoties uz ārsta spriedumu par klīnisko gadījumu, var veikt arī intrauterīno apaugļošanu (insemināciju) vai citu medicīnisku reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūru.

Tā kā luteotropiskas darbības vielu (LH/hCG) trūkums pēc ovulācijas var izraisīt priekšlaicīgu *corpus luteum* mazspēju, jāapsver luteālās fāzes atbalsta nepieciešamība.

Ja pacientei ir pārmērīga atbildreakcija, ārstēšana jāpārtrauc un hCG nav jāievada. Nākamam ciklam ordinē mazāku FSH devu nekā iepriekšējā ciklā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vīrieši ar hipogonadotropisku hipogonādismu

GONAL-f ordinē 150 SV devā trīsreiz nedēļā kombinācijā ar hCG vismaz 4 mēnešus. Ja pēc šī perioda ārstēšana nav bijusi efektīva, kombinēto ārstēšanu var turpināt – pašreizējā klīniskā pieredze rāda, ka spermatogēnēzes sasniegšanai var būt nepieciešama vismaz 18 mēnešus ilga terapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

GONAL-f nav piemērots lietošanai gados vecāku pacientu populācijā. GONAL-f drošums un efektivitāte, lietojot gados vecākiem pacientiem, nav pierādīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

GONAL-f drošums, efektivitāte un farmakokinētika, lietojot pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, nav pierādīta.

Pediātriskā populācija

GONAL-f nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

Lietošanas veids

GONAL-f ir paredzēts subkutānai lietošanai. Injekcija jāievada vienā un tajā pašā laikā katru dienu.

Pirmā GONAL-f injekcija jāveic tiešā medicīnas darbinieka uzraudzībā. GONAL-f pats sev drīkst ievadīt tikai pietiekoši motivēts un labi apmācīts pacients, kam pieejams speciālista padoms.

Tā kā GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ar daudzdevu kārtidžu ir paredzēta vairākām injekcijām, lai izvairītos no daudzdevu formas nepareizas lietošanas, pacientam ir jāsniedz skaidri norādījumi.

Ieteikumus par zāļu ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci skatīt 6.6. apakšpunktā un „Lietošanas pamācībā”.

4.3. Kontrindikācijas

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- hipotalāma vai hipofīzes audzēji;
- palielinātas olnīcas vai olnīcu cista, kas nav saistīta ar policistisko olnīcu slimību un ir nezināmas izcelsmes;
- nezināmas izcelsmes ginekoloģiska asiņošana;
- olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis.

GONAL–f nedrīkst lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt:

- primāra olnīcu mazspēja;
- dzimumorgānu malformācijas, kas nav saderīgas ar grūtniecību;
- fibroīdi dzemdes audzēji, kas nav saderīgi ar grūtniecību;
- primāra sēklinieku mazspēja.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji ieteikumi

GONAL-f ir spēcīga gonadotropiska viela, kas var izraisīt gan vieglas, gan smagas nevēlamās blakusparādības. Ārstēšanā to drīkst izmantot tikai ārsti, kas pārzina neauglības problēmas un ir specializējušies neauglības ārstēšanā.

Izmantojot gonadotropīna terapiju, gan ārstam, gan veselības aprūpes speciālistiem tam jāvelta pietiekami ilgs laiks, jābūt pieejamām iekārtām nepieciešamai novērošanai. Lai droši un efektīvi izmantotu GONAL-f sievietēm, regulāri jāveic olnīcu atbildreakcijas novērošana ar ultraskaņu, vienlaikus vēlams arī noteikt estradiola līmeni serumā. Atbildreakcija pret FSH ievadīšanu pacientiem var būt atšķirīga, dažiem novēro ļoti vāju, bet citiem – pārmērīgu atbildreakciju. Gan vīriešiem, gan sievietēm jāievada mazākā efektīvā deva, lai sasniegtu terapijas mērķi.

Porfīrija

Pacienti, kuriem ir porfīrija vai arī porfīrija ģimenes anamnēzē, GONAL-f terapijas laikā rūpīgi jānovēro. Šīs patoloģijas pasliktināšanās gadījumā vai arī, parādoties pirmajām pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

Sieviešu ārstēšana

Pirms ārstēšanas ar atbilstošām metodēm jāpārbauda pāra auglība un jānovērtē iespējamās kontrindikācijas grūtniecībai. Īpaši jāpārbauda, vai pacientei nav hipotireoze, virsnieru garozas mazspēja un hiperprolaktinēmija, kā arī jāveic specifiska ārstēšana.

Pacientēm, kam tiek stimulēta folikulu augšana vai nu anovulatoriskas neauglības ārstēšanas, vai mākslīgās apaugļošanas procedūras gadījumā, iespējama olnīcu palielināšanās vai hiperstimulācijas rašanās. Ievērojot ieteiktās GONAL-f devas un lietošanas shēmu, kā arī rūpīgi uzraugot terapiju, var mazināt šādu traucējumu rašanās iespēju. Lai varētu precīzi interpretēt folikulu attīstības raksturlielumus un nobriešanu, ārstam jābūt pieredzei šādu testu interpretācijā.

Klīniskos pētījumos pēc alfa lutropīna ievadīšanas novērota olnīcu jutības palielināšanās pret GONAL-f. Ja tiek uzskatīta par nepieciešamu FSH devas palielināšana, devu vēlams pielāgot ik pēc 7 līdz 14 dienām un vēlams pa 37,5 līdz 75 SV.

GONAL-f/LH un cilvēka menopauzālais gonadotropīns (hMG) nav tieši salīdzināts. Salīdzinājums ar vēsturiskiem datiem liecina, ka ar GONAL-f/LH iegūtais ovulācijas ātrums ir tāds pats, kādu var iegūt ar hMG.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Kontrolētas olnīcu stimulācijas rezultātā olnīcas var palielināties. Olnīcu palielināšanos visbiežāk novēro sievietēm, kurām ir policistisko olnīcu sindroms, un parasti tā regresē bez ārstēšanas.

Atšķirībā no nekomplīcētas olnīcu palielināšanās OHSS ir stāvoklis, kas var izpausties pieaugoša smaguma pakāpē. Tas ietver izteiktu olnīcu palielināšanos, augstu steroīdo dzimumhormonu līmeni serumā un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas var izraisīt šķidruma uzkrāšanos vēdera dobumā, pleiras dobumā un retos gadījumos arī perikarda dobumā.

Smagos OHSS gadījumos novēroti šādi simptomi: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, izteikta olnīcu palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, aizdusa, oligūrija un gastrointestināli simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja. Klīniskos izmeklējumos var atklāties hipovolēmija, hemokoncentrācija, elektrolītu līdzsvara novirzes, asēti, hemoperitonejs, pleiras izsvīdumi, hidrotorakss vai akūts pulmonāls distress. Ļoti retos gadījumos OHSS var komplīcēties ar olnīcas kājiņas sagriešanos vai trombemboliskiem traucējumiem, piemēram, plaušu emboliju, išēmisku insultu vai miokarda infarktu.

Neatkarīgi OHSS riska faktori ir agrīns vecums, maza ķermeņa masa, policistisko olnīcu sindroms, lielākas eksogēnu gonadotropīnu devas, augsts absolūtais estradiola līmenis serumā vai arī tā strauja palielināšanās un iepriekšējās OHSS epizodes, liels skaits briestošu olnīcu folikulu un liels skaits oocītu, kas iegūti mākslīgās apaugļošanas procedūras (ART) ciklos.

Ieteikto GONAL-f devu un ievadīšanas shēmas stingra ievērošana var mazināt olnīcu hiperstimulācijas risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Lai agrīni atklātu riska faktorus, ieteicama stimulācijas ciklu uzraudzība, veicot ultraskaņas izmeklēšanu, kā arī estradiola līmeņa noteikšana.

Iegūti pierādījumi tam, ka hCG ir galvenā loma OHSS ierosināšanā un ka sindroms var būt smagāks un ilgstošāks, ja iestājas grūtniecība. Tādēļ, ja parādās olnīcu hiperstimulācijas pazīmes, ieteicams pārtraukt hCG ievadīšanu un pacientei nestāties dzimumsakaros vai arī lietot kontracepcijas barjermetodes vismaz 4 dienas. OHSS var strauji (24 stundu laikā) vai dažu dienu laikā progresēt un kļūt par nopietnu medicīnisku traucējumu. Visbiežāk tas attīstās pēc hormonālo līdzekļu lietošanas pārtraukšanas un sasniedz maksimumu aptuveni septiņas līdz desmit dienas pēc ārstēšanas. Tādēļ paciente jānovēro vismaz 2 nedēļas pēc hCG lietošanas.

ART gadījumā visu folikulu aspirācija pirms ovulācijas var mazināt hiperstimulācijas iespējamību.

Viegls vai mēreni izteikts OHSS parasti pāriet bez iejaukšanās. Smaga OHSS gadījumā gonadotropīna lietošanu ieteicams pārtraukt, ja terapija vēl turpinās, un paciente jāhospitalizē un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Vairākaugļu grūtniecība

Pacientēm, kam tiek inducēta ovulācija, vairākaugļu grūtniecības biežums ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairums vairākaugļu grūtniecību gadījumu ir dvīņi. Vairākaugļu grūtniecība, īpaši ja ir liels augļu skaits, palielina nelabvēlīgu notikumu risku mātei un nelabvēlīgu perinatālu notikumu risku.

Lai mazinātu vairākaugļu grūtniecības risku, ieteicams rūpīgi kontrolēt olnīcu atbildreakciju.

Pacientēm, kam tiek veiktas ART procedūras, vairākaugļu grūtniecības risks saistīts galvenokārt ar aizstāto embriju skaitu, to kvalitāti un pacientes vecumu.

Pacientes pirms ārstēšanas jābrīdina par iespējamo vairāku bērnu dzimšanas risku.

Grūtniecības pārtraukšana

Pacientēm, kurām tiek stimulēta folikulu augšana ovulācijas ierosināšanai vai ART gadījumā, biežāk nekā dabiskās apaugļošanās gadījumos grūtniecība tiek pārtraukta spontāna vai medicīniska aborta veidā.

Ārpusdzemdes grūtniecība

Sievietēm ar olvadu slimību anamnēzē pastāv ārpusdzemdes grūtniecības risks neatkarīgi no tā, vai grūtniecība iestājusies spontānas apaugļošanās vai neauglības ārstēšanas procedūru rezultātā. Pēc ART ārpusdzemdes grūtniecības rašanās biežums bija salīdzinoši lielāks kā populācijā kopumā.

Dzimumorgānu jaunveidojumi

Saņemti ziņojumi par olnīcu un citu dzimumorgānu jaunveidojumiem – gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem – sievietēm, kas neauglības ārstēšanai saņēmušas vairākus preparātus. Vēl nav noskaidrots, vai ārstēšana ar gonadotropīniem palielina šo audzēju risku neauglīgām sievietēm.

Iedzimtas malformācijas

Pēc ART iedzimtas malformācijas sastopamas nedaudz biežāk nekā pēc dabiskas apaugļošanās. Uzskata, ka to nosaka vecāku raksturlielumu (t.i., mātes vecums, spermatozoīdu raksturlielumi) atšķirība un biežāk vērojamā vairākaugļu grūtniecība.

Trombemboliski traucējumi

Sievietēm ar nesenu vai esošu trombembolisku slimību vai sievietēm ar vispāratzītiem trombembolisku traucējumu riska faktoriem, piemēram, pozitīvu personisko vai ģimenes anamnēzi, ārstēšana ar gonadotropīniem var vēl vairāk palielināt šādu trombembolisku traucējumu saasināšanās vai atkārtotības risku. Šīm sievietēm jāapsver gonadotropīnu lietošanas priekšrocības un risks. Tomēr jāatceras, ka pati grūtniecība, kā arī OHSS, arī var palielināt trombembolisku traucējumu risku.

Vīriešu ārstēšana

Paaugstināts endogēnā FSH līmenis liecina par primāru sēklinieku mazspēju. GONAL-f/hCG terapija šādiem pacientiem nav efektīva. GONAL-f nevajadzētu lietot gadījumos, kad efektīvu atbildreakciju nav iespējams sasniegt.

Kā atbildreakcijas novērtēšanas daļa 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ieteicama spermas analīze.

Nātrija saturs

GONAL-f satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

GONAL-f un citu ovulāciju stimulējošu zāļu (piemēram, hCG, klomifēna citrāta) vienlaicīga lietošana var pastiprināt folikulu atbildeakciju, bet vienlaicīga GnRH agonistu vai antagonistu inducēta hipofīzes desensitizācija var palielināt adekvātai olnīcu atbildeakcijas ierosināšanai nepieciešamo GONAL-f devu. Cita klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība GONAL-f terapijas laikā nav novērota.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

GONAL-f lietošanai grūtniecības laikā nav indikāciju. Ierobežotie dati par lietošanu sievietēm grūtniecības laikā (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neuzrāda alfa folitropīna radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izvērtējot gadījumus, kad zāles lietotas grūtniecības laikā, nav iegūts pietiekami daudz klīnisku datu, lai varētu izslēgt GONAL-f teratogēno ietekmi.

Barošana ar krūti

GONAL-f nav indicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

GONAL-f ir paredzēts lietošanai neauglības gadījumā (skatīt 4.1. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

GONAL-f neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes, olnīcu cistas un vietējas reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā).

Bieži novērots viegls vai mēreni izteikts olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), un tas jāuzskata par stimulācijas procedūrai piemītošu risku. Smags OHSS novērots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombembolija var rasties ļoti reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts

Attiecībā uz turpmāk lietoto biežuma terminoloģiju ir izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

Sieviešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti reti: trombembolija (gan saistīta ar OHSS, gan nesaistīta)

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, vēdera iestiepums, diskomforta sajūta vēdera apvidū, slikta dūša, vemšana, caureja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti bieži: olnīcu cistas

Bieži: viegls vai mēreni izteikts OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi)

Retāk: smags OHSS (tostarp ar to saistītie simptomi) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reti: smaga OHSS komplikācijas

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Vīriešu ārstēšana

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: vieglas līdz smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas un šoks

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: astmas paasināšanās vai pasliktināšanās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: pinnes

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Bieži: ginekomastija, varikocēle

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, apsārtums, hematoma, pietūkums un/vai kairinājums injekcijas vietā)

Izmeklējumi

Bieži: ķermeņa masas palielināšanās

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

GONAL-f pārdozēšanas ietekme nav zināma, taču pastāv OHSS rašanās iespēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzimumhormoni un uroģenitālās sistēmas modulatori, gonadotropīni, ATK kods: G03GA05.

Darbības mehānisms

Reaģējot uz GnRH iedarbību, adenohipofīze izdala folikulus stimulējošo hormonu (FSH) un lutenizējošo hormonu (LH), un tiem ir papildinoša loma folikulu attīstībā un ovulācijā. FSH stimulē olnīcu folikulu attīstību, savukārt LH piedalās folikulu attīstībā, steroīdu ģenēzē un folikulu nobriešanā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc r-hFSH ievadīšanas inhibīna un estradiola (E2) līmenis pieaug, un sekojoši tiek ierosināta folikulu attīstība. Inhibīna līmeņa pieaugums serumā ir straujš, un to var novērot jau r-hFSH ievadīšanas trešajā dienā, savukārt E2 līmeņa pieaugumam ir vajadzīgs vairāk laika, un pieaugums ir novērojams tikai no ceturtās zāļu lietošanas dienas. Kopējais folikulārais tilpums sāk pieaugt pēc aptuveni 4 līdz 5 dienām pēc r-hFSH ikdienas devas lietošanas uzsākšanas, un atkarībā no pacientes atbildes reakcijas maksimālā iedarbība tiek sasniegta aptuveni pēc 10 dienām kopš r-hFSH ievadīšanas sākuma.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm

Klīniskajos pētījumos pacientus ar smagu FSH un LH deficītu noteica pēc endogēnā LH līmeņa serumā, kas nepārsniedza 1,2 SV/l, nosakot centrālā laboratorijā. Taču jāņem vērā, ka dažādās laboratorijās noteiktie LH raksturlielumi var atšķirties.

Klīniskos pētījumos, kuros salīdzināta r-hFSH (alfa folitropīna) un urīna FSH lietošana ART procedūrām (skatīt zemāk tabulu) un ovulācijas ierosināšanai, GONAL-f bija spēcīgāks nekā urīna FSH, jo folikula nobriešanas sasniegšanai bija jālieto mazāka kopējā deva, un arī ārstēšanas periods bija īsāks.

Veicot ART procedūras, GONAL-f ar mazāku kopējo devu un īsāku ārstēšanas periodu nekā urīna FSH gadījumā ļāva iegūt vairāk oocītu apaugļošanai nekā urīna FSH.

Tabula: pētījuma GF 8407 (randomizēts paralēlu grupu pētījums par GONAL-f un urīna FSH efektivitātes un lietošanas drošuma salīdzinājumu mākslīgās apaugļošanas procedūrās) rezultāti

	GONAL-f (n = 130)	urīna FSH (n = 116)
Iegūto oocītu skaits	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nepieciešamais FSH stimulācijas dienu skaits	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Kopējā nepieciešamā FSH deva (FSH 75 SV ampulu skaits)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Nepieciešamība palielināt devu (%)	56,2	85,3

Atšķirības starp abām grupām bija statistiski ticamas ($p < 0,05$) visiem augstāk minētajiem rādītājiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem

Vīriešiem ar FSH deficītu GONAL-f, kas lietots vienlaikus ar hCG vismaz 4 mēnešus, inducē spermatogēnēzi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa folitropīnu ievadot kopā ar alfa lutropīnu, netiek novērota farmakokinētiskā mijiedarbība.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas alfa folitropīns izplatās ekstracelulārā šķīdumā, sākotnējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 h, eliminācija no organisma notiek ar aptuveni 14 līdz 17 stundu ilgu terminālo pusperiodu. Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir diapazonā no 9 līdz 11 l.

Pēc subkutānas lietošanas absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 66%, un šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir diapazonā no 24 līdz 59 stundām. Proporcionalitāte devai pēc subkutānas ievadīšanas tika demonstrēta līdz 900 SV. Pēc atkārtotas ievadīšanas alfa folitropīns uzkrājas trīskārtīgi, sasniedzot līdzsvara stāvokli 3 līdz 4 dienās.

Eliminācija

Kopējais klīrenss ir 0,6 l/h, un aptuveni 12% alfa folitropīna devas tiek izvadīta ar urīnu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, salīdzinot ar zāļu apraksta citos apakšpunktos aprakstītajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām pēc ilgstošas alfa folitropīna farmakoloģisku devu lietošanas (≥ 40 SV/kg dienā) novērota pavājināta auglība samazinātas vaislības dēļ.

Lietojot lielā devā (≥ 5 SV/kg dienā), alfa folitropīns izraisīja samazinātu dzīvotspējīgu augļu skaitu, vienlaikus nebūdams teratogēns, kā arī patoloģiskas dzemdības – līdzīgi kā lietojot urīna menopauzes gonadotropīnu (hMG). Taču, tā kā GONAL-f nav indicēts grūtniecības laikā, šiem datiem nav lielas klīniskas nozīmes.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Poloksamērs 188
Saharoze
Metionīns
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
m-krezols
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Zāles pirms atvēršanas un derīguma termiņa laikā vienu 3 mēnešus ilgu laika periodu var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Zāles jāizmet, ja tās šo 3 mēnešu laikā netiek izlietotas.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1,44 ml šķīdums injekcijām ir 3 ml kārtidžā (1. tipa stikls) ar virzuļa aizbāzni (halogēnbutila gumija) un alumīnija gofrētu vāciņu, kas pārklāts ar melnu gumiju.

Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 16 adatas, kas paredzētas zāļu ievadīšanai, izmantojot pildspalvveida injicētāju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Skatīt „Lietošanas pamācību”.

Pirms subkutānas lietošanas un, ja pildspalvveida pilnšļirce ir uzglabāta ledusskapī, pildspalvveida pilnšļircei vismaz 30 minūtes pirms injekcijas jāatrodas istabas temperatūrā, lai zāles sasniegtu istabas temperatūru. Pildspalvveida pilnšļirces sildīšanai nedrīkst izmantot mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tajā ir daļiņas vai tas ir duļķains.

Neizlietotais šķīdums jāiznīcina 28 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

GONAL-f 900 SV/1,44 ml šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē kārtidžs nav paredzēts izjaukšanai.

Izmantotās adatas jāiznīcina tūlīt pēc injekcijas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/95/001/035

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1995. gada 20. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Šveice

vai

Merck S.L.
C/Batanes 1,
28760 Tres Cantos (Madrid)
Spānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Serono S.p.A.,
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

GONAL-f 75 SV, KĀRBA AR 1, 5, 10 FLAKONIEM UN 1, 5, 10 PILNŠĻIRCĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 75 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 5,5 mikrogramus alfa folitropīna, kas atbilst 75 SV. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 75 SV.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, metionīns, polisorbāts 20, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai) un nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).

Šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

1 pilnšļirce ar 1 ml šķīdinātāja.

5 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

5 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja.

10 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.

10 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietoto šķīdumu iznīciniet.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/025	1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju
EU/1/95/001/026	5 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai 5 pilnšļirces ar šķīdinātāju
EU/1/95/001/027	10 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai 10 pilnšļirces ar šķīdinātāju

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot
Šķīdinātājs: Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 75 sv

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 75 SV, FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 75 SV pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

75 SV

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 75 SV, ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs pulverim GONAL-f injekciju šķīduma pagatavošanai
ūdens injekcijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml/pilnšļircē

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

GONAL-f 1050 SV/1,75 ML, KĀRBA AR 1 FLAKONU UN 1 PILNŠĻIRCI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 1050 SV/1,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs vairākdevu flakons satur 87 mikrogramus alfa folitropīna, kas atbilst 1 200 SV. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 600 SV.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai) un nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai).
Šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai: ūdens injekcijām, 0,9% benzilspirts.
Pilnšļirces adatas aizsargs satur lateksu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 pilnšļirce ar 2 ml šķīdinātāja.
15 vienreizējas lietošanas šļirces ievadīšanai, kas graduētas FSH vienībās.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Paredzēts tikai vairākām injekcijām.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sagatavošanai drīkst izmantot tikai šķīdinātāju iesaiņojumā esošajā pilnšļircē.
Sagatavoto flakona saturu drīkst ievadīt tikai vienam pacientam.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā konteinerā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums pēc 28 dienām jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/021 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
1 pilnšļirce ar šķīdinātāju
15 vienreizējas lietošanas šļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot
Šķīdinātājs: Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 1050 sv

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 1050 SV/1,75 ML, FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SAGATAVOŠANAS DATUMS

Dat.:

5. SĒRIJAS NUMURS

Lot

6. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 200 SV/flakonā

7. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 1050 SV/1,75 ML, ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs lietošanai ar GONAL-f 1050 SV/1,75 ml
ūdens injekcijām, 0,9% benzilspirts

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml/pilnšļircē

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

GONAL-f 450 SV/0,75 ML, KĀRBA AR 1 FLAKONU UN 1 PILNŠĪRCI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs vairākdevu flakons satur 44 mikrogramus alfa folitropīna, kas atbilst 600 SV. Katrs sagatavotā šķīduma ml satur 600 SV.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai) un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai).
Šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai: ūdens injekcijām, 0,9% benzilspirts.
Pilnšīrces adatas aizsargs satur lateksu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai.
1 pilnšīrce ar 1 ml šķīdinātāja.
6 vienreizējas lietošanas šīrces ievadīšanai, kas graduētas FSH vienībās.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Paredzēts tikai vairākām injekcijām.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Sagatavošanai drīkst izmantot tikai šķīdinātāju iesaiņojumā esošajā pilnšīrcē.
Sagatavoto flakona saturu drīkst ievadīt tikai vienam pacientam.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pēc sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā konteinerā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais šķīdums pēc 28 dienām jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/031 1 flakons ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
1 pilnšļirce ar šķīdinātāju
6 vienreizējas lietošanas šļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot
Šķīdinātājs: Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 450 sv

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 450 SV/0,75 ML, FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
follitropin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SAGATAVOŠANAS DATUMS

Dat.:

5. SĒRIJAS NUMURS

Lot

6. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

600 SV/flakonā

7. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
GONAL-f 450 SV/0,75 ML, ŠĶĪDINĀTĀJA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs lietošanai ar GONAL-f 450 SV/0,75 ml
ūdens injekcijām, 0,9% benzilspirts

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml/pilnšļircē

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**GONAL-f 150 SV/0,24 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, KĀRBA AR
1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GONAL-f 150 SV/0,24 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katras daudzdevu pildspalvveida pilnšļirces 0,24 ml satur 150 SV (atbilst 11 mikrogramiem) alfa
folitropīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija
hidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds
(pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
1 daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce
4 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz 3 mēnešus ilgu laika periodu, un pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/036 šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
4 adatas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 150 SV/0,24 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**GONAL-f 150 SV/0,24 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, PILDSPALVVEIDA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 150 SV/0,24 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Derīgs pēc pirmās lietošanas: 28 dienas

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

150 SV/0,24 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**GONAL-f 300 SV/0,48 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, KĀRBA AR
1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GONAL-f 300 SV/0,48 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katras daudzdevu pildspalvveida pilnšļirces 0,48 ml satur 300 SV (atbilst 22 mikrogramiem) alfa
folitropīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija
hidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds
(pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
1 daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce
8 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz 3 mēnešus ilgu laika periodu, un pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/033 šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
8 adatas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 300 SV/0,48 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**GONAL-f 300 SV/0,48 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE,PILDSPALVVEIDA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 300 SV/0,48 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Derīgs pēc pirmās lietošanas: 28 dienas

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 SV/0,48 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**GONAL-f 450 SV/0,72 ML, KĀRBA AR 1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GONAL-f 450 SV/0,72 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katras daudzdevu pildspalvveida pilnšīrces 0,72 ml satur 450 SV (atbilst 33 mikrogramiem) alfa follitropīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē.
1 daudzdevu pildspalvveida pilnšīrce
12 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Pildspalvveida pilnšīrcei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz 3 mēnešus ilgu laika periodu, un pēc tam zāles ir jāiznīcina. Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/034 šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
12 adatas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

gonal-f 450 sv/0,72 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**GONAL-f 450 SV/0,72 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, PILDSPALVVEIDA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

GONAL-f 450 SV/0,72 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa.
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP
Derīgs pēc pirmās lietošanas: 28 dienas

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

450 SV/0,72 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**GONAL-f 900 SV/1,44 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, KĀRBA AR
1 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

GONAL-f 900 SV/1,44 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katras daudzdevu pildspalvveida pilnšļirces 1,44 ml satur 900 SV (atbilst 66 mikrogramiem) alfa
folitropīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija
hidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds
(pH pielāgošanai), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
1 daudzdevu pildspalvveida pilnšļirce
16 injekciju adatas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz 3 mēnešus ilgu laika periodu, un pēc tam zāles ir jāiznīcina.

Pēc atvēršanas zāles jāuzglabā līdz 28 dienām temperatūrā no 2°C līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/95/001/035

šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
16 adatas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

gonal-f 900 sv/1,44 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**GONAL-f 900 SV/1,44 ML PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE, PILDSPALVVEIDA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

GONAL-f 900 SV/1,44 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
follitropin alfa
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Derīgs pēc pirmās lietošanas: 28 dienas

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

900 SV/1,44 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 75 SV pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *follitropin alfa*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbildreakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiņiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni).
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.

- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā injicēt GONAL-f, pirms sāksiet injekcijas veikt pats.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet šīs instrukcijas beigās esošos norādījumus „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdumu”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV).

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildesreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamu atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;

- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”).

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL-f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Zāles jāievada uzreiz pēc sagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

GONAL-f nedrīkst ievadīt maisījumā ar citām zālēm vienā injekcijā, izņemot ar alfa lutropīnu. Pētījumos pierādīts, ka šīs abas zāles drīkst maisīt un injicēt kopā – nevienu zāļu darbība nemainās.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katrs flakons satur 5,5 mikrogramus alfa folitropīna.
- Pēc galīgās injekciju šķīduma sagatavošanas katrā šķīduma mililitrā ir 75 SV (5,5 mikrogrami) alfa folitropīna.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts, metionīns, polisorbāts 20, kā arī koncentrēta fosforskābe un nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai.
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir pulveris un šķīdinātājs, kas tiek lietots, lai sagatavotu šķīdumu injekcijai.
- Pulveris ir balta masa stikla flakonā.
- Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums pilnšļircēs; katrā pilnšļircē ir 1 ml.
- GONAL-f iepakojumā ir 1, 5, 10 flakoni ar pulveri un atbilstošs pilnšļircu skaits ar šķīdinātāju. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

KĀ SAGATAVOT UN LIETOT GONAL-f PULVERI UN ŠĶĪDINĀTĀJU

- Šajā punktā aprakstīts, kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju.
- Pirms sagatavošanas sākšanas, lūdzu, pilnībā izlasiet šos norādījumus.
- Veiciet sev injekciju katru dienu vienā laikā.

1. Nomazgājiet rokas un atrodiet tīru vietu

- Svarīgi, lai Jūsu rokas un lietojamie priekšmeti būtu pēc iespējas tīrāki.
- Piemērota vieta ir tīrs galds vai tīra virtuves virsma.

2. Sagatavojiet visu nepieciešamo un izvietojiet visus priekšmetus:

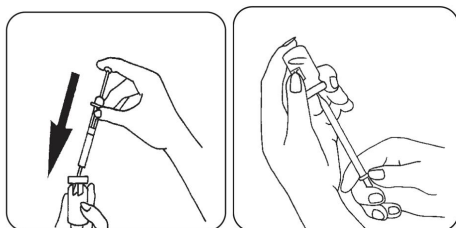
- 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju (dzidrs šķidrums)
- 1 flakons ar GONAL-f (balts pulveris)
- 1 adata šķīduma sagatavošanai
- 1 tieva adata injekcijai zem ādas

Nav iekļauts iepakojumā:

- 2 spirta salvetes
- 1 kontainers asiem priekšmetiem

3. Šķīduma sagatavošana

- Noņemiet no pulvera flakona un pilnšļirces aizsargvāciņus.
- Pievienojiet pilnšļircei adatu šķīduma sagatavošanai, ieduriet šļirci pulvera flakonā un lēnām ievadiet visu šķīdinātāju. Lēnām pasvārstiet, neizņemot šļirci. Nekratiet.
- Pārbaudiet, vai iegūtais šķīdums ir dzidrs un nesatur neizšķīdušas daļiņas.
- Apgrieziet flakonu otrādi un uzmanīgi ievelciet šķīdumu atpakaļ šļircē, velkot virzuli.
- Izņemiet šļirci no flakona un uzmanīgi to nolieciet. Nepieskarieties adatai un nodrošiniet, lai adata nepieskartos nevienai virsmai.



(Ja Jums parakstīts vairāk nekā viens GONAL-f flakons, lēnām ievadiet šķīdumu citā flakonā ar pulveri, līdz esat izšķīdinājis šķīdumā visu Jums parakstīto pulvera flakonu skaitu. Ja Jums kopā ar GONAL-f izrakstīts alfa lutropīns, Jūs varat arī samaisīt abas zāles, nevis injicēt zāles atsevišķi. Pēc alfa lutropīna pulvera izšķīdināšanas ievelciet šķīdumu atpakaļ šļircē un vēlreiz ievadiet flakonā ar GONAL-f. Kad pulveris izšķīdināts, ievelciet šķīdumu atpakaļ šļircē. Pārbaudiet, vai nav neizšķīdušu daļiņu, un nelietojiet, ja šķīdums nav dzidrs. 1 ml šķīdinātāja var izšķīdināt līdz trīs pulvera flakonus.)

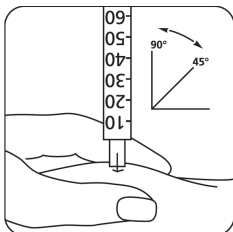
4. Šļirces sagatavošana injekcijai

- Nomainiet adatu uz tievo adatu.
- Izvadiet gaisa pūslīšus: ja šļircē redzat gaisa pūslīšus, turiet šļirci ar adatu uz augšu un viegli piesitiet šļircei, līdz viss gaiss sakrājas augšgalā. Bīdīet virzuli, līdz gaisa pūslīši izvadīti.



5. Devas injicēšana

- Uzreiz injicējiet šķīdumu: ārsts vai medicīnas māsa jau būs Jums ieteikuši, kur injicēt (piemēram, vēdera priekšējā sienā, augšstilba virspusē). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Notīriet izvēlēto ādas apvidu ar spirta salveti, veicot apļveida kustību.
- Stingri saņemiet ādu un ar šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu ādā 45°-90° leņķī.
- Injicējiet zemādā, kā Jums mācīts, lēnām spiežot virzuli. Neinjicējiet tieši vēnā. Nesteidzieties un injicējiet visu šķīdumu.
- Uzreiz izvelciet adatu un ar apļveida kustību notīriet ādu ar spirta salveti.



6. Pēc injekcijas

Izmetiet visus lietotos priekšmetus: kad esat pabeidzis injekciju, nekavējoties drošā veidā izmetiet visas adatas un tukšos stikla konteinerus, vēlams, īpašā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā. Neizlietotais šķīdums jāizlej.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *follitropin alfa*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbildreakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju, benzilspirtu un lateksu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Pēc sagatavošanas ar piegādāto šķīdinātāju šīs zāles satur 1,23 mg benzilspirta katrā 75 SV devā, kas ir līdzvērtīgi 9,45 mg/ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pilnšļirces, kas satur sagatavošanai paredzēto šķīdinātāju, adatas aizsargs satur lateksu (dabisku sausu gumiju), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir alerģija pret šīm sastāvdaļām, ir pieejams iepakojums (GONAL-f 75 IU pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai) bez benzilspirta un lateksa.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Sagatavoto šķīdumu var lietot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā injicēt GONAL-f, pirms sāksiet injekcijas veikt pats.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet šīs instrukcijas beigās esošos norādījumus „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdumu”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst iedaļām uz iepakojumā ievietotajām ievadīšanas pilšļircēm.

Ja Jūs lietojat citu šļirci, uz kuras deva norādīta mililitros (ml), nevis SV, Jūs varat aprēķināt pareizo injekcijas daudzumu ml, izmantojot šo tabulu:

Injicējamā deva (SV)	Injicējamais tilpums (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamo atbildesreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamo atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtehnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”).

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL–f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Kad šķidrums ir sagatavots, tā maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas.

- Lūdzu, uzrakstiet uz GONAL-f flakona šķidruma sagatavošanas dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā konteinerā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot GONAL-f šķidrumu, ja tas flakonā ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vienā injekcijā. GONAL-f 1 050 SV/1,75 ml pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem GONAL-f konteineriem vienā flakonā vai šļircē.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katrs flakons satur 1 200 SV alfa folitropīna.
- Pēc sagatavošanas 1,75 ml šķīduma ir 1 050 SV (77 mikrogrami) alfa folitropīna, tas nozīmē, ka katrā šķīduma mililitrā ir 600 SV (44 mikrogrami).
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, kā arī koncentrēta fosforskābe un nātrija hidroksīds pH pielāgošanai.
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām un benzilspirts.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir pulveris un šķīdinātājs, kas tiek lietots, lai sagatavotu šķīdumu injekcijai.
- Pulveris ir balta masa daudzdevu stikla flakonā.
- Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums pilnšļircē; pilnšļircē ir 2 ml.
- GONAL-f iepakojumā ir 1 flakons ar pulveri un 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, kā arī 15 ievadīšanai paredzētas vienreizējas lietošanas šļirces, kas graduētas starptautiskajās vienībās (SV FSH).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

KĀ SAGATAVOT UN LIETOT GONAL-f PULVERI UN ŠĶĪDINĀTĀJU

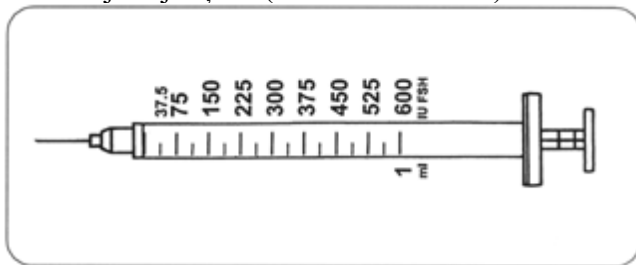
- Šajā punktā aprakstīts, kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju.
- Pirms sagatavošanas sākšanas, lūdzu, pilnībā izlasiet šos norādījumus.
- Veiciet sev injekciju katru dienu vienā laikā.

1. Nomazgājiet rokas un atrodiet tīru vietu

- Svarīgi, lai Jūsu rokas un lietojamie priekšmeti būtu pēc iespējas tīrāki.
- Piemērota vieta ir tīrs galds vai tīra virtuves virsma.

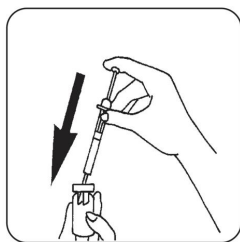
2. Sagatavojiet visu nepieciešamo un izvietojiet visus priekšmetus:

- 2 spirta salvetes
- Pilnšļirce ar šķīdinātāju (dzidrs šķidrums)
- Flakons ar GONAL-f (balts pulveris)
- Tukša injekciju šļirce (skatīt attēlu zemāk)



3. Šķīduma sagatavošana

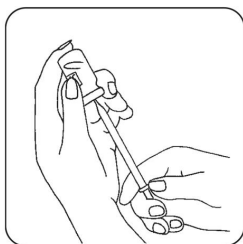
- Noņemiet no pulvera flakona un pilnšļirces aizsargvāciņus.
- Paņemiet pilnšļirci, ieduriet adatu pulvera flakonā un lēnām ievadiet visu šķīdinātāju pulvera flakonā.
- Atvienojiet šļirci no flakona un izmetiet to (uzlieciet aizsargvāciņu, lai izvairītos no ievainojumiem).
- Šis flakons satur vairākas GONAL-f devas. Jums jāpatur tas vairākas dienas un katru dienu jāievelk parakstītā deva.



4. Šļirces sagatavošana injekcijai

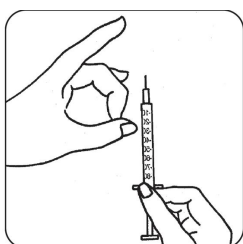
- Viegli pagroziet GONAL-f flakonu, kas sagatavots 3. darbībā; nekratiet. Pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs un nesatur daļiņas.
- Paņemiet injekciju šļirci un ievielciet tajā gaisu, atvelkot virzuli līdz pareizai devas iedaļai starptautiskajās vienībās (SV FSH).
- Ieduriet adatu flakonā, apgrieziet flakonu otrādi un ievadiet gaisu flakonā.

- Ievelciet injicēšanai paredzētajā šļircē nepieciešamo GONAL-f devu, atvelkot virzuli, kamēr tiek sasniegta pareizā devas iedaļa SV FSH.



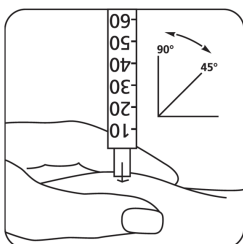
5. Gaisa pūslīšu izvadišana

- Ja šļircē redzat gaisa pūslīšus, turiet šļirci ar adatu uz augšu un viegli piesitiet šļircei, līdz viss gaiss sakrāties augšgalā. Bīdīet gremdvirzuli, līdz gaisa pūslīši izvadīti.



6. Devas injicēšana

- Uzreiz injicējiet šķīdumu: ārsts vai medicīnas māsa jau būs Jums ieteikuši, kur injicēt (piemēram, vēdera priekšējā sienā, augšstilba virspusē). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Notīriet izvēlēto ādas apvidu ar spirta salveti, veicot aplveida kustību.
- Stingri saņemiet ādu un ar šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu ādā 45°-90° leņķī.
- Injicējiet zemādā, kā Jums mācīts, lēnām spiežot virzuli. Neinjicējiet tieši vēnā. Nesteidzieties un injicējiet visu šķīdumu.
- Uzreiz izvelciet adatu un ar aplveida kustību notīriet ādu ar spirta salveti.



7. Pēc injekcijas

- Kad esat pabeidzis injekciju, nekavējoties drošā veidā izmetiet izlietotās šļirces, vēlams, īpašā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.
- Uzglabājiet stikla flakonu ar sagatavoto šķīdumu drošā vietā. Iespējams, tas būs vajadzīgs turpmāk. Sagatavotais šķīdums ir paredzēts lietošanai tikai Jums, un to nedrīkst dot citiem pacientiem.
- Lai turpmāk injicētu sagatavoto GONAL-f šķīdumu, atkārtojiet no 4. līdz 7. darbībai.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *follitropin alfa*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbildreakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju, benzilspirtu un lateksu

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Pēc sagatavošanas ar piegādāto šķīdinātāju šīs zāles satur 1,23 mg benzilspirta katrā 75 SV devā, kas ir līdzvērtīgi 9,45 mg/ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pilnšļircēs, kas satur sagatavošanai paredzēto šķīdinātāju, adatas aizsargs satur lateksu (dabisku sausu gumiju), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir alerģija pret šīm sastāvdaļām, ir pieejams iepakojums (GONAL-f 75 IU pulveris un šķīdinātājs injekciju šķiduma pagatavošanai) bez benzilspirta un lateksa.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Sagatavoto šķīdumu var lietot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā injicēt GONAL-f, pirms sāksiet injekcijas veikt pats.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet šīs instrukcijas beigās esošos norādījumus „Kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdumu”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV), kas atbilst iedaļām uz iepakojumā ievietotajām ievadīšanas pilšļircēm.

Ja Jūs lietojat citu šļirci, uz kuras deva norādīta mililitros (ml), nevis SV, Jūs varat aprēķināt pareizo injekcijas daudzumu ml, izmantojot šo tabulu:

Injicējamā deva (SV)	Injicējamais tilpums (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamo atbildesreakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamo atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Jā Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Jā Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Jā esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)").

Jā esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL–f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms sagatavošanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Kad šķidrums ir sagatavots, tā maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas.

- Lūdzu, uzrakstiet uz GONAL-f flakona šķidruma sagatavošanas dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālā konteinerā, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietot GONAL-f šķidrumu, ja tas flakonā ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vienā injekcijā. GONAL-f 450 SV/0,75 ml pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem GONAL-f konteineriem vienā flakonā vai šļircē.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katrs flakons satur 600 SV alfa folitropīna.
- Pēc sagatavošanas 0,75 ml šķīduma ir 450 SV (33 mikrogrami) alfa folitropīna, tas nozīmē, ka katrā šķīduma mililitrā ir 600 SV (44 mikrogrami).
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, kā arī koncentrēta fosforskābe un nātrija hidroksīds pH pielāgošanai.
- Šķīdinātājs ir ūdens injekcijām un benzilspirts.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir pulveris un šķīdinātājs, kas tiek lietots, lai sagatavotu šķīdumu injekcijai.
- Pulveris ir balta masa daudzdevu stikla flakonā.
- Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums pilnšļircē; pilnšļircē ir 1 ml.
- GONAL-f iepakojumā ir 1 flakons ar pulveri un 1 pilnšļirce ar šķīdinātāju, kā arī 6 ievadišanai paredzētas vienreizējas lietošanas šļirces, kas graduētas starptautiskajās vienībās (SV FSH).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

KĀ SAGATAVOT UN LIETOT GONAL-f PULVERI UN ŠĶĪDINĀTĀJU

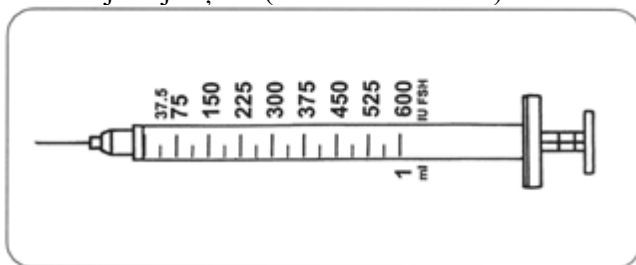
- Šajā punktā aprakstīts, kā sagatavot un lietot GONAL-f pulveri un šķīdinātāju.
- Pirms sagatavošanas sākšanas, lūdzu, pilnībā izlasiet šos norādījumus.
- Veiciet sev injekciju katru dienu vienā laikā.

1. Nomazgājiet rokas un atrodiet tīru vietu

- Svarīgi, lai Jūsu rokas un lietojamie priekšmeti būtu pēc iespējas tīrāki.
- Piemērota vieta ir tīrs galds vai tīra virtuves virsma.

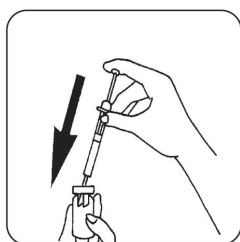
2. Sagatavojiet visu nepieciešamo un izvietojiet visus priekšmetus:

- 2 spirta salvetes
- Pilnšļirce ar šķīdinātāju (dzidrs šķidrums)
- Flakons ar GONAL-f (balts pulveris)
- Tukša injekciju šļirce (skatīt attēlu zemāk)



3. Šķīduma sagatavošana

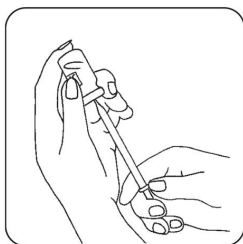
- Noņemiet no pulvera flakona un pilnšļirces aizsargvāciņus.
- Paņemiet pilnšļirci, ieduriet adatu pulvera flakonā un lēnām ievadiet visu šķīdinātāju pulvera flakonā.
- Atvienojiet šļirci no flakona un izmetiet to (uzlieciet aizsargvāciņu, lai izvairītos no ievainojumiem).
- Šis flakons satur vairākas GONAL-f devas. Jums jāpatur tas vairākas dienas un katru dienu jāievelk parakstītā deva.



4. Šļirces sagatavošana injekcijai

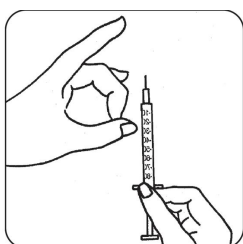
- Viegli pagroziet GONAL-f flakonu, kas sagatavots 3. darbībā; nekratiet. Pārbaudiet, vai šķīdums ir dzidrs un nesatur daļiņas.
- Paņemiet injekciju šļirci un ievielciet tajā gaisu, atvelkot virzuli līdz pareizai devas iedaļai starptautiskajās vienībās (SV FSH).
- Ieduriet adatu flakonā, apgrieziet flakonu otrādi un ievadiet gaisu flakonā.

- Ievelciet injicēšanai paredzētajā šļircē nepieciešamo GONAL-f devu, atvelkot virzuli, kamēr tiek sasniegta pareizā devas iedaļa SV FSH.



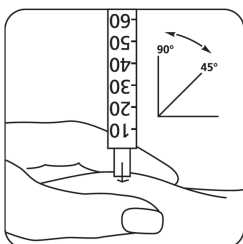
5. Gaisa pūslīšu izvadišana

- Ja šļircē redzat gaisa pūslīšus, turiet šļirci ar adatu uz augšu un viegli piesitiet šļircei, līdz viss gaiss sakrāties augšgalā. Bīdīet gremdvirzuli, līdz gaisa pūslīši izvadīti.



6. Devas injicēšana

- Uzreiz injicējiet šķīdumu: ārsts vai medicīnas māsa jau būs Jums ieteikuši, kur injicēt (piemēram, vēdera priekšējā sienā, augšstilba virspusē). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.
- Notīriet izvēlēto ādas apvidu ar spirta salveti, veicot aplveida kustību.
- Stingri saņemiet ādu un ar šautriņu mešanai līdzīgu kustību ieduriet adatu ādā 45°-90° leņķī.
- Injicējiet zemādā, kā Jums mācīts, lēnām spiežot virzuli. Neinjicējiet tieši vēnā. Nesteidzieties un injicējiet visu šķīdumu.
- Uzreiz izvelciet adatu un ar aplveida kustību notīriet ādu ar spirta salveti.



7. Pēc injekcijas

- Kad esat pabeidzis injekciju, nekavējoties drošā veidā izmetiet izlietotās šļirces, vēlams, īpašā asiem priekšmetiem paredzētā konteinerā.
- Uzglabājiet stikla flakonu ar sagatavoto šķīdumu drošā vietā. Iespējams, tas būs vajadzīgs turpmāk. Sagatavotais šķīdums ir paredzēts lietošanai tikai Jums, un to nedrīkst dot citiem pacientiem.
- Lai turpmāk injicētu sagatavoto GONAL-f šķīdumu, atkārtojiet no 4. līdz 7. darbībai.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 150 SV/0,24 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē folitropin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Lietošanas pamācība.

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbilde reakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Pildspalvveida pilnšļirci var izmantot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā lietot GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu zāles.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet „Lietošanas pamācību”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV).

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamu atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). ākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)").

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL-f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārtidža marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°-8°C). Nesasaldēt.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz trīs mēnešus ilgu laika periodu. Ja zāles šo trīs mēnešu laikā netiek izlietas, tās ir jāizlej.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirces maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas temperatūrā no 2°C līdz 25°C. Nelietot zāles, ja tās pildspalvveida pilnšļircē ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katras pildspalvveida pilnšļirces daudzdevu kārtidža 0,24 ml šķiduma satur 150 SV (11 mikrogrami) alfa folitropīna.
- Citas sastāvdaļas ir poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, kā arī koncentrēta fosforskābe, nātrija hidroksīds pH pielāgošanai un ūdens injekcijām.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
- Tā iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 4 vienreizējas lietošanas adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

GONAL-f PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE 150 SV/0,24 ml

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Follitropin alfa

Svarīga informācija par GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci

- Pirms GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces lietošanas, lūdzu, izlasiet lietošanas pamācību un lietošanas instrukciju.
- Vienmēr ievērojiet visus norādījumus šajā lietošanas pamācībā un tos, kurus saņēmat apmācības laikā, kuru nodrošināja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs, jo šie norādījumi var atšķirties no Jūsu iepriekšējās pieredzes. Šī informācija ļaus novērst nepareizu ārstēšanu vai inficēšanos pēc adatas dūriena, vai savainošanas ar saplīsušu stiklu.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrce ir paredzēta tikai subkutānas injekcijas veikšanai.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci drīkst izmantot tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs ir apmācījis Jūs, kā to pareizi lietot.
- Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces Jums ir nepieciešamas, lai pabeigtu ārstēšanu.
- Injekcijas sev jāveic katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Skaitļi **Devas kontroles lodziņā** norāda starptautisko vienību jeb SV skaitu un parāda alfa folitropīna devu. Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik daudz alfa folitropīna SV ir jāinjicē katru dienu.
- **Devas kontroles lodziņā** redzami skaitļi palīdzēs Jums:

- a. iestatīt nozīmēto devu (1. attēls).



1. att.

- b. pārliedzināties, ka injicēta visa deva (2. attēls).



2. att.

- c. nolasīt, kāds devas atlikums jāinjicē ar otru pildspalvveida pilnšīrci (3. attēls).



3. att.

- Tūlīt pēc katras injekcijas noņemiet no pildspalvveida pilnšīrces adatu.

Nelietojiet adatas atkārtoti.

Nedodiet pildspalvveida pilnšīrci un/vai adatas lietot citam cilvēkam.

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Kā lietot Jūsu GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces ārstēšanās dienasgrāmatu

Ārstēšanās dienasgrāmata ir iekļauta lietošanas pamācības beigās. Izmantojiet ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu ievadīto daudzumu.

Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.

- Ierakstiet Jūsu injekcijas ārstēšanās dienas numuru (1. aile), datumu (2. aile), injekcijas veikšanas laiku (3. aile) un pildspalvveida pilnšīrces tilpumu (4. aile).
- Ierakstiet savu nozīmēto devu (5. aile).
- Pirms injicēšanas pārbaudiet, ka esat iestatījis pareizo devu (6. aile).
- Pēc injicēšanas nolasiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli.

- Pārliecinieties, ka injekcija saņemta pilnībā (7. aile) vai ierakstiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli, ja tas nav „0” (8. aile).
- Ja nepieciešams, injicējiet sev ar otru pildspalvveida pilnšļirci, iestatot savu atlikušo devu, kas ierakstīta sadaļā „Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums” (8. aile).
- Ierakstiet šo atlikušo devu sadaļas „**Injicējamais daudzums**” nākamajā rindā (6. aile).

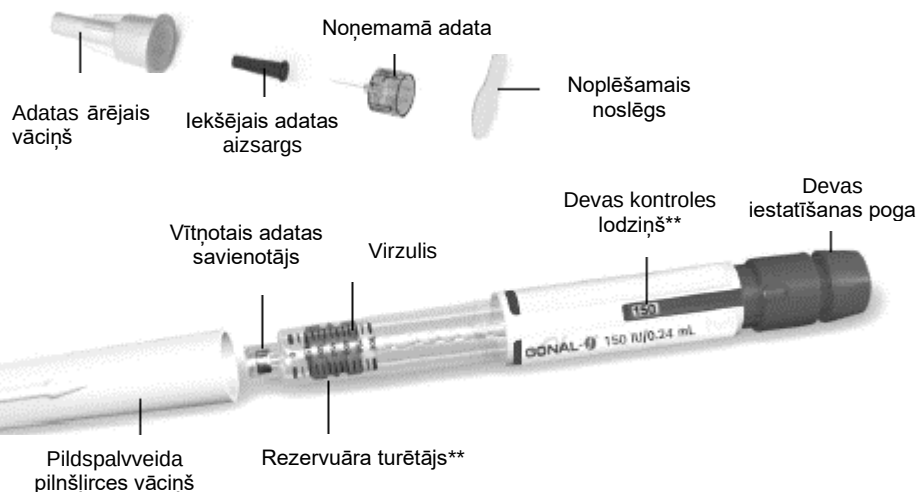
Izmantojot ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu savu(-as) ikdienas injekciju(-as), Jūs katru dienu varat pārbaudīt, vai esat saņēmis pilnu nozīmēto devu.

Ārstēšanās dienasgrāmatas piemērs:

1 Ārstēšanas dienas numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tūpums 150 SV/0,24 ml	5 Nozīmētā deva	6 7 8 Devas kontroles lodziņš		
					Injicējam ais daudzums		Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums
#1	10/06	07:00	150 SV	100	100	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#2	11/06	07:00	150 SV	100	100	☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☒ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu 50 ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#2	11/06/	07:00	150 SV	N/A	50	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Iepazīšanās ar GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci

Adata*:



*Tikai ilustratīviem nolūkiem. Komplektā esošā adata var izskatīties nedaudz citādāk.

**Skaitļi devas kontroles lodziņā un rezervuāra turētājā attēlo zāļu starptautisko vienību (SV) skaitu.

1. darbība. Piederumu apkopošana

1.1. Pirms lietošanas ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei atrasties istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru.

Pildspalvveida pilnšļirces sasildīšanai **nelietojiet** mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

1.2. Sagatavojiet labi apgaismotu, tīru vietu uz līdzenas virsmas, piemēram, galdu vai leti.

1.3. Jums būs nepieciešams arī (nav iekļauts iepakojumā):

- spirta salvetes un kontainers, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai (4. attēls).

1.4. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm un nosusiniet tās (5. attēls).

1.5. Ar roku izņemiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma.

Nelietojiet nekādus instrumentus, jo to izmantošana var sabojāt pildspalva pilnšļirci.

1.6. Pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirces nosaukums ir GONAL-f.

1.7. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma (6. attēls).

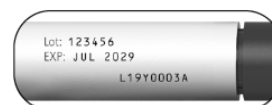
Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš vai ja uz pildspalvveida pilnšļirces nav uzraksts GONAL-f.



4. att.



5. att.



6. att.

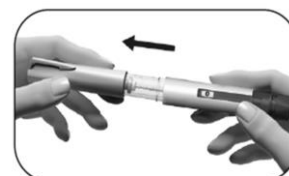
2. darbība. Sagatavošanās injekcijai

2.1. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu (7. attēls).

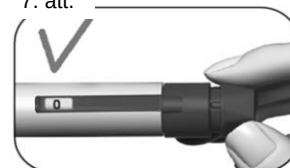
2.2. Pārbaudiet, vai zāles ir dzidras, bezkrāsainas un nesatur daļiņas.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai ir duļķainas, jo tas var izraisīt infekciju.

2.3. Pārlicinieties, ka Devas kontroles lodziņš ir iestatīts uz „0” (8. attēls).



7. att.



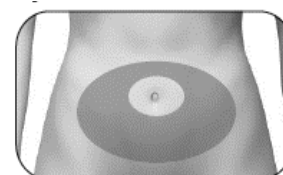
8. att.

Izvēlieties injekcijas vietu:

2.4. Jūsu veselības aprūpes sniedzējam ir Jums jāparāda izmantojamās injekcijas vietas vēdera apvidū (9. attēls). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.

2.5. Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Neaiztieci un **nenosedziet** notīrīto ādu.



9. att.

3. darbība. Adatas pievienošana

Svarīgi! Vienmēr pārlicinieties, ka katrai injekcijai tiek lietota jauna adata. Atkārtota adatu lietošana var izraisīt infekciju.

- 3.1. Paņemiet jaunu adatu. Lietojiet tikai vienreizējās lietošanas adatas, kas iekļautas iepakojumā.
- 3.2. Pārbaudiet, vai adatas ārējais vāciņš nav bojāts.
- 3.3. Stingri satveriet adatas ārējo vāciņu.
- 3.4. Pārbaudiet, vai noplēšamais noslēgs uz ārējā adatas vāciņa nav bojāts vai vaļīgs un vai nav beidzies derīguma termiņš (10. attēls).
- 3.5. Noplēsiet noplēšamo noslēgu (11. attēls).

Nelietojiet adatu, ja tā ir bojāta, beidzies derīguma termiņš vai ja adatas ārējais vāciņš vai noplēšamais noslēgs ir bojāts vai vaļīgs. Lietojot adatas, kurām beidzies derīguma termiņš, vai adatas ar bojātu noplēšamo noslēgu vai adatas ārējo vāciņu, var izraisīt infekciju. Izmetiet to konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai un paņemiet jaunu adatu.

- 3.6. Uzskrūvējiet adatas ārējo vāciņu uz GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces vītņotā gala, līdz sajūtat nelielu pretestību (12. attēls).

Nepieskrūvējiet adatu pārāk cieši; to var būt grūti noņemt pēc injekcijas.

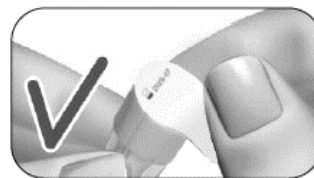
- 3.7. Noņemiet ārējo adatas vāciņu, uzmanīgi to pavēlkot (13. attēls).
- 3.8. Nolieciet to malā, lai vēlāk izmantotu vēlreiz (14. attēls).

Neizmetiet ārējo adatas vāciņu, jo tas novērš savainojumu ar adatu un infekciju, atvienojot adatu no pildspalvveida pilnšļirces.

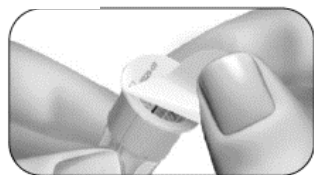
- 3.9. Turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu (15. attēls).
- 3.10. Uzmanīgi noņemiet un izmetiet iekšējo adatas aizsargu (16. attēls).

Nelieciet iekšējo adatas aizsargu atpakaļ uz adatas, jo tas var izraisīt savainojumus ar adatu un infekciju.

- 3.11. Uzmanīgi vērojiet, vai adatas galā parādās sīks(-i) šķidruma piliens(-i) (17. attēls).



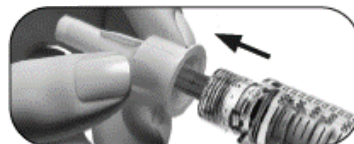
10. att.



11. att.



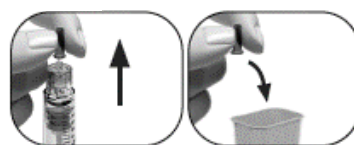
12. att.



13. att.



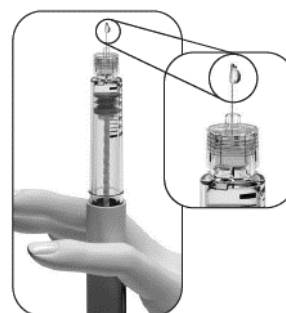
14. att.



15. att.



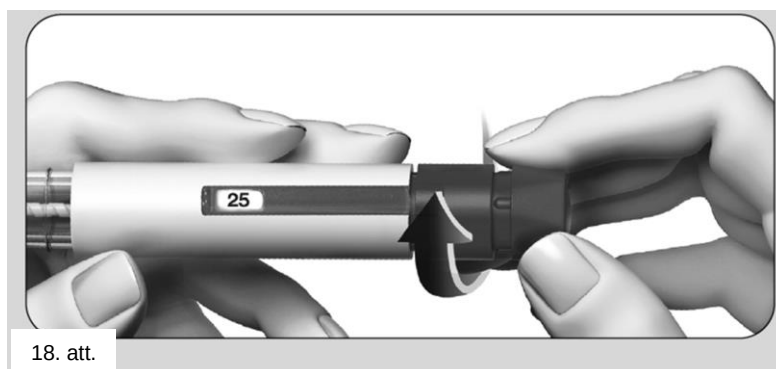
16. att.



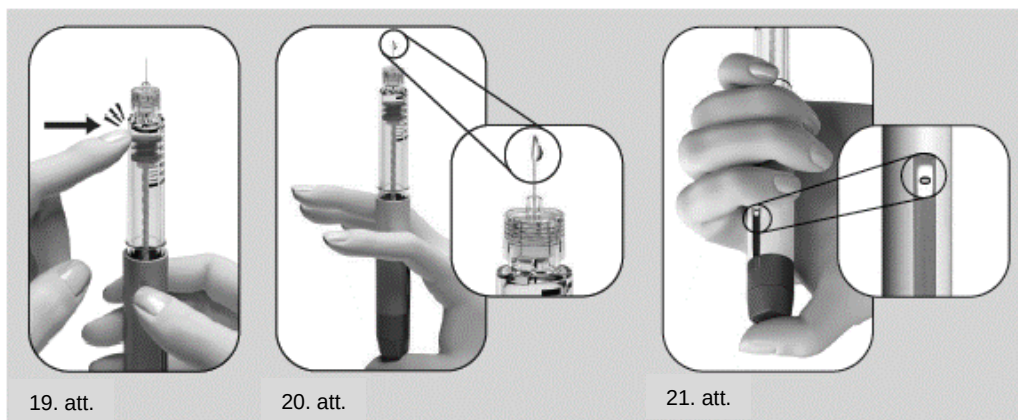
17. att.

Ja	Tad
Lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci	Pārbaudiet, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. • Ja redzat sīku šķidruma pilienu, pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana. • Ja adatas galā piliens nav redzams, rīkojieties atbilstoši norādījumiem tālāk esošajā sadaļā, lai izvadītu no sistēmas gaisu.
Lietojat pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti	NAV jāpārbauda, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. Pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana

Ja pirmajā reizē, kad lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, neredzat nelielu(-us) šķidruma pilienu(-us) adatas galā vai tā tuvumā:



1. Viegli pagrieziet devas iestatīšanas pogu uz priekšu, līdz **Devas kontroles lodziņā redzams „25”** (18. attēls).
 - Ja pārsniedzat „25”, Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu atpakaļ.



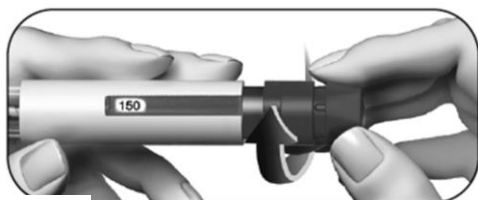
2. Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu.
3. Viegli ar pirkstu piesitiet rezervuāram (19. attēls).
4. **Līdz galam nospiediet** devas iestatīšanas pogu. Adatas galā ir jāparādās nelielam šķidruma pilienam (20. attēls).
5. Pārliecinieties, ka **Devas kontroles lodziņā** redzama „0” (21. attēls).
6. Pārejiet uz **4. darbību Devas iestatīšana**.

Ja nav redzams neliels šķidruma piliens, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

4. darbība. Devas iestatīšana

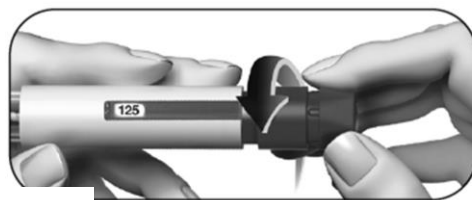
Piezīme. Pildspalvveida pilnšļirce satur 150 SV alfa folitropīna. 150 SV pildspalvveida pilnšļirces maksimālais vienas devas iestatījums ir 150 SV. Mazākais vienas devas iestatījums ir 12,5 SV un devu var palielināt ar 12,5 SV soli.

- 4.1 Pagrieziet devas iestatīšanas pogu līdz Devas kontroles lodziņā parādās paredzētā deva.
 - Piemērs. Ja paredzētā deva ir „150” SV, pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā parādās „150” (22. attēls). Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.



22. att.

- Pagrieziet devas iestatīšanas pogu **uz priekšu**, lai palielinātu devu (22. attēls)



23. att.

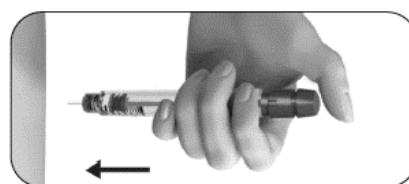
- Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu **atpakaļ**, ja pagriežat to tālāk par paredzēto devu (23. attēls).

4.2 Pirms pārejiem uz nākamo darbību, pārbaudiet, vai **Devas kontroles lodziņā** ir attēlota **visa nozīmētā deva**.

5. darbība. Devas injicēšana

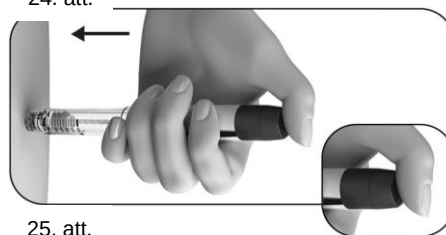
Svarīgi! Injicējiet devu, kā veselības aprūpes sniedzējs Jūs apmācījis.

5.1. Lēnām ieduriet adatu ādā līdz galam (24. attēls).



24. att.

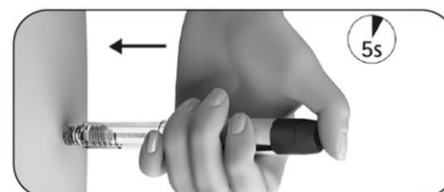
5.2. Novietojiet īkšķi devas iestatīšanas pogas vidū. **Lēnām nospiediet uz leju devas pogu cik tālu iespējams** un turiet to, līdz visa deva ir injicēta (25. attēls).



25. att.

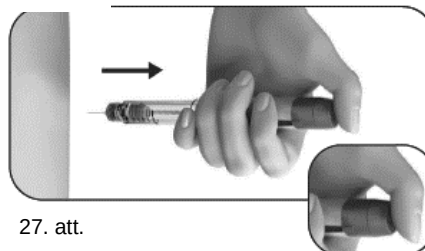
Piezīme. Jo lielāka deva, jo ilgāks laiks būs nepieciešams injicēšanai.

5.3. Turiet devas pogu nospiestu uz leju vismaz 5 sekundes, pirms izvelkat adatu no ādas (26. attēls).



26. att.

- Devas skaitlis, kas attēlots **Devas kontroles lodziņā**, atkal atgriezīsies uz „0”.
- Pēc vismaz 5 sekundēm izvelciet adatu ārā no ādas, **vienlaikus turot nospiestu uz leju devas iestatīšanas pogu** (27. attēls).
- Kad adata ir izvilкта no ādas, atlaidiet devas iestatīšanas pogu.



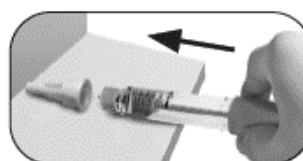
27. att.

Neatlaidiet devas pogu, kamēr adata nav izvilкта no ādas.

6. darbība. Adata noņemšana pēc katras injekcijas

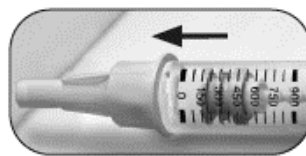
6.1. Novietojiet ārējo adatas vāciņu uz līdzenas virsmas.

6.2. Ar vienu roku stingri turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci un ieslidiniet adatu ārējā adatas vāciņā (28. attēls).



28. att.

- 6.3. Turpiniet spiest adatu, kurai virsū ir vāciņš, pret cietu virsmu, līdz dzirdat klikšķi (29. attēls).
- 6.4. Satveriet ārējo adatas vāciņu un atskrūvējiet adatu, griežot to pretējā virzienā (30. attēls).
- 6.5. Izmetiet izlietoto adatu drošā veidā konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešana (31. attēls). Rīkojieties ar adatu uzmanīgi, lai nesavainotos ar to.



29. att.



30. att.



31. att.

Nelietojiet lietotu adatu vēlreiz un nedodiet to citiem.

7. darbība. Pēc injicēšanas

- 7.1. Pārlicinieties, ka esat ievadījusi visu devu.
 - Pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0” (32. attēls).

Ja Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0”, Jūs esat ievadījusi visu devu.

Ja Devas kontroles lodziņā redzams skaitlis, **kas lielāks par „0”**, tas nozīmē, ka GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ir tukša. Jūs neesat saņēmusi pilnu nozīmēto devu, un Jums jāveic turpmāk norādītā 7.2. darbība.



32. att.

- 7.2. Pabeidziet daļējo injekciju (tikai, ja nepieciešams).

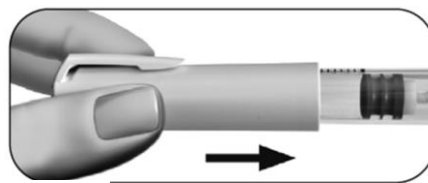
- **Devas kontroles lodziņā** būs attēlots trūkstošais daudzums, kas jāinjicē, lietojot jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Parādītajā piemērā trūkstošais daudzums ir „50” SV (33. attēls).
- Lai pabeigtu devu ar otru pildspalvveida pilnšļirci, atkārtojiet 1. līdz 8. darbību.



33. att.

8. darbība. GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- 8.1. Uzlieciet atpakaļ pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, lai izvairītos no infekcijas (34. attēls).
- 8.2. Uzglabāiet pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu drošā vietā un kā norādīts lietošanas instrukcijā.
- 8.3. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir tukša, vaicājiēt veselības aprūpēs sniedzējam, kā to izmest.



34. att.

Neuzglabājiēt pildspalvveida pilnšļirci ar piestiprinātu adatu, jo tas var izraisīt infekciju.

Nelietojiēt GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti, ja tā ir nokritusi, saplaisājusī vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, saziņieties ar veselības aprūpēs sniedzēju.

GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces ārstēšanās dienasgrāmata

1 Ārstēšanas diena numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tilpums 150 SV/0,24 ml	5 Nozīmētā deva	7 Devas kontroles lodziņš		8
					6 Injicējamais daudzums	Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums	
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	150 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 300 SV/0,48 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē folitropin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Lietošanas pamācība.

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbilde reakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Pildspalvveida pilnšļirci var izmantot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā lietot GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu zāles.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet „Lietošanas pamācību”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV).

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamu atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). ākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)").

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL-f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārtidža marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°-8°C). Nesasaldēt.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz trīs mēnešus ilgu laika periodu. Ja zāles šo trīs mēnešu laikā netiek izlietas, tās ir jāizlej.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirces maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas temperatūrā no 2°C līdz 25°C. Nelietot zāles, ja tās pildspalvveida pilnšļircē ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katras pildspalvveida pilnšļirces daudzdevu kārtidža 0,48 ml šķiduma satur 300 SV (22 mikrogrami) alfa folitropīna.
- Citas sastāvdaļas ir poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, kā arī koncentrēta fosforskābe, nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai un ūdens injekcijām.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
- Tā iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 8 vienreizējas lietošanas adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

GONAL-F PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE 300 SV/0,48 ml

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Follitropin alfa

Svarīga informācija par GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci

- Pirms GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces lietošanas, lūdzu, izlasiet lietošanas pamācību un lietošanas instrukciju.
- Vienmēr ievērojiet visus norādījumus šajā lietošanas pamācībā un tos, kurus saņēmat apmācības laikā, kuru nodrošināja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs, jo šie norādījumi var atšķirties no Jūsu iepriekšējās pieredzes. Šī informācija ļaus novērst nepareizu ārstēšanu vai inficēšanos pēc adatas dūriena, vai savainošanas ar saplīsušu stiklu.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrce ir paredzēta tikai subkutānas injekcijas veikšanai.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci drīkst izmantot tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs ir apmācījis Jūs, kā to pareizi lietot.
- Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces Jums ir nepieciešamas, lai pabeigtu ārstēšanu.
- Injekcijas sev jāveic katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Skaitļi **Devas kontroles lodziņā** norāda starptautisko vienību jeb SV skaitu un parāda alfa folitropīna devu. Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik daudz alfa folitropīna SV ir jāinjicē katru dienu.
- **Devas kontroles lodziņā** redzami skaitļi palīdzēs Jums:

- a. iestatīt nozīmēto devu (1. attēls).



1. att.

- b. pārliedzināties, ka injicēta visa deva (2. attēls).



2. att.

- c. nolasīt, kāds devas atlikums jāinjicē ar otru pildspalvveida pilnšīrci (3. attēls).



3. att.

- Tūlīt pēc katras injekcijas noņemiet no pildspalvveida pilnšīrces adatu.

Nelietojiet adatas atkārtoti.

Nedodiet pildspalvveida pilnšīrci un/vai adatas lietot citam cilvēkam.

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Kā lietot Jūsu GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces ārstēšanās dienasgrāmatu

Ārstēšanās dienasgrāmata ir iekļauta lietošanas pamācības beigās. Izmantojiet ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu ievadīto daudzumu.

Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.

- Ierakstiet Jūsu injekcijas ārstēšanās dienas numuru (1. aile), datumu (2. aile), injekcijas veikšanas laiku (3. aile) un pildspalvveida pilnšīrces tilpumu (4. aile).
- Ierakstiet savu nozīmēto devu (5. aile).
- Pirms injicēšanas pārbaudiet, ka esat iestatījis pareizo devu (6. aile).
- Pēc injicēšanas nolasiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli.

- Pārliecinieties, ka injekcija saņemta pilnībā (7. aile) vai ierakstiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli, ja tas nav „0” (8. aile).
- Ja nepieciešams, injicējiet sev ar otru pildspalvveida pilnšļirci, iestatot savu atlikušo devu, kas ierakstīta sadaļā „Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums” (8. aile).
- Ierakstiet šo atlikušo devu sadaļas „**Injicējamais daudzums**” nākamajā rindā (6. aile).

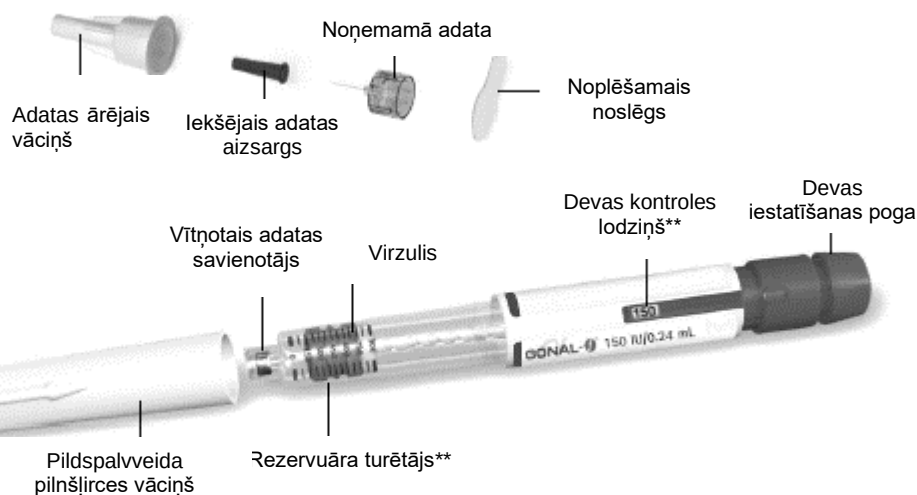
Izmantojot ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu savu(-as) ikdienas injekciju(-as), Jūs katru dienu varat pārbaudīt, vai esat saņēmis pilnu nozīmēto devu.

Ārstēšanās dienasgrāmatas piemērs:

1 Ārstēšanās dienas numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tūpums 300 SV/0,48 ml	5 Nozīmētā deva	7 Devas kontroles lodziņš		
					6 Injicējam ais daudzums	8 Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums	
#1	10/06	07:00	300 SV	125	125	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#2	11/06	07:00	300 SV	125	125	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06/	07:00	300 SV	125	125	☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☒ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu 75 ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06	07:00	300 SV	N/A	75	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Iepazīšanās ar GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci

Adata*:



*Tikai ilustratīviem nolūkiem. Komplektā esošā adata var izskatīties nedaudz citādāk.

**Skaitļi devas kontroles lodziņā un rezervuāra turētājā attēlo zāļu starptautisko vienību (SV) skaitu.

1. darbība. Piederumu apkopošana

1.1. Pirms lietošanas ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei atrasties istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru.

Pildspalvveida pilnšļirces sasildīšanai **nelietojiet** mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

1.2. Sagatavojiet labi apgaismotu, tīru vietu uz līdzenas virsmas, piemēram, galdu vai leti.

1.3. Jums būs nepieciešams arī (nav iekļauts iepakojumā):

- spirta salvetes un kontainers, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai (4. attēls).

1.4. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm un nosusiniet tās (5. attēls).

1.5. Ar roku izņemiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma.

Nelietojiet nekādus instrumentus, jo to izmantošana var sabojāt pildspalva pilnšļirci.

1.6. Pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirces nosaukums ir GONAL-f.

1.7. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma (6. attēls).

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš vai ja uz pildspalvveida pilnšļirces nav uzraksts GONAL-f.



4. att.



5. att.



6. att.

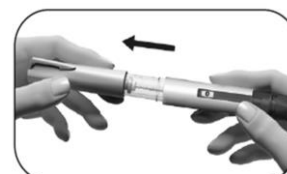
2. darbība. Sagatavošanās injekcijai

2.1. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu (7. attēls).

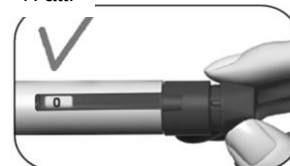
2.2. Pārbaudiet, vai zāles ir dzidras, bezkrāsainas un nesatur daļiņas.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai ir duļķainas, jo tas var izraisīt infekciju.

2.3. Pārlicinieties, ka Devas kontroles lodziņš ir iestatīts uz „0” (8. attēls).



7. att.



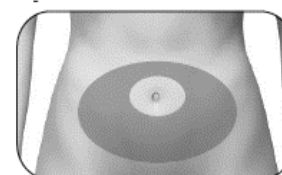
8. att.

Izvēlieties injekcijas vietu:

2.4. Jūsu veselības aprūpes sniedzējam ir Jums jāparāda izmantojamās injekcijas vietas vēdera apvidū (9. attēls). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.

2.5. Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Neaiztieciet un nenosedziet notīrīto ādu.



9. att.

3. darbība. Adatas pievienošana

Svarīgi! Vienmēr pārlicinieties, ka katrai injekcijai tiek lietota jauna adata. Atkārtota adatu lietošana var izraisīt infekciju.

- 3.1. Paņemiet jaunu adatu. Lietojiet tikai vienreizējās lietošanas adatas, kas iekļautas iepakojumā.
- 3.2. Pārbaudiet, vai adatas ārējais vāciņš nav bojāts.
- 3.3. Stingri satveriet adatas ārējo vāciņu.
- 3.4. Pārbaudiet, vai noplēšamais noslēgs uz ārējā adatas vāciņa nav bojāts vai vaļīgs un vai nav beidzies derīguma termiņš (10. attēls).
- 3.5. Noplēšiet noplēšamo noslēgu (11. attēls).

Nelietojiet adatu, ja tā ir bojāta, beidzies derīguma termiņš vai ja adatas ārējais vāciņš vai noplēšamais noslēgs ir bojāts vai vaļīgs. Lietojot adatas, kurām beidzies derīguma termiņš, vai adatas ar bojātu noplēšamo noslēgu vai adatas ārējo vāciņu, var izraisīt infekciju. Izmetiet to konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai un paņemiet jaunu adatu.

- 3.6. Uzskrūvējiet adatas ārējo vāciņu uz GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces vītņotā gala, līdz sajūtat nelielu pretestību (12. attēls).

Nepieskrūvējiet adatu pārāk cieši; to var būt grūti noņemt pēc injekcijas.

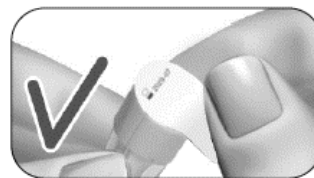
- 3.7. Noņemiet ārējo adatas vāciņu, uzmanīgi to paveltot (13. attēls).
- 3.8. Nolieciet to malā, lai vēlāk izmantotu vēlreiz (14. attēls).

Neizmetiet ārējo adatas vāciņu, jo tas novērš savainojumu ar adatu un infekciju, atvienojot adatu no pildspalvveida pilnšļirces.

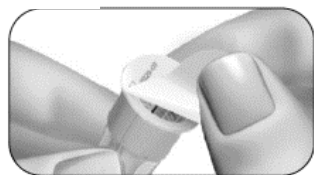
- 3.9. Turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu (15. attēls).
- 3.10. Uzmanīgi noņemiet un izmetiet iekšējo adatas aizsargu (16. attēls).

Nelieciet iekšējo adatas aizsargu atpakaļ uz adatas, jo tas var izraisīt savainojumus ar adatu un infekciju.

- 3.11. Uzmanīgi vērojiet, vai adatas galā parādās sīks(-i) šķidruma piliens(-i) (17. attēls).



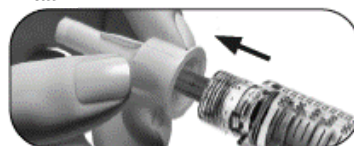
10. att.



11. att.



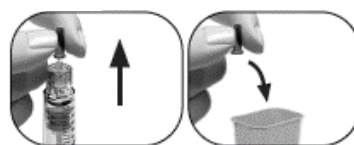
12. att.



13. att.



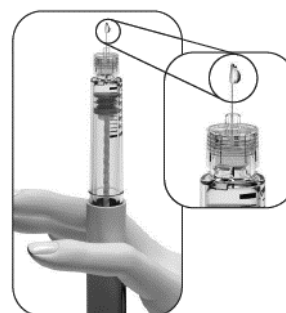
14. att.



15. att.



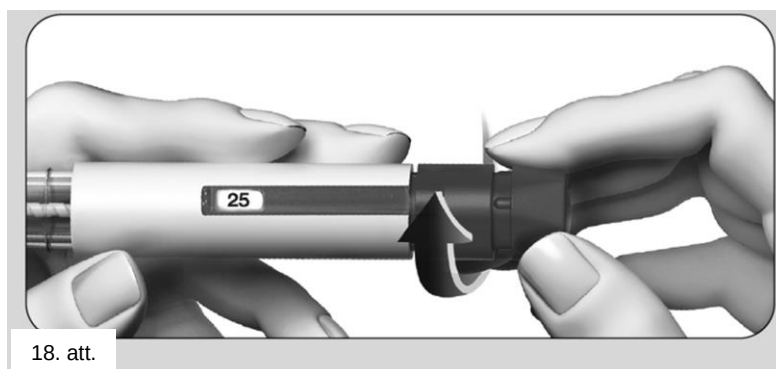
16. att.



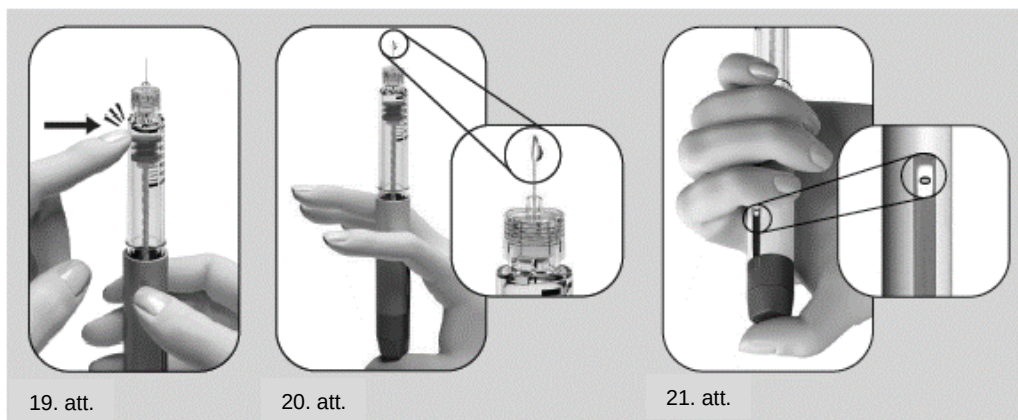
17. att.

Ja	Tad
Lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci	Pārbaudiet, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. • Ja redzat sīku šķidruma pilienu, pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana. • Ja adatas galā piliens nav redzams, rīkojieties atbilstoši norādījumiem tālāk esošajā sadaļā, lai izvadītu no sistēmas gaisu.
Lietojat pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti	NAV jāpārbauda, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. Pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana

Ja pirmajā reizē, kad lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, neredzat nelielu(-us) šķidruma pilienu(-us) adatas galā vai tā tuvumā:



1. Viegli pagrieziet devas iestatīšanas pogu uz priekšu, līdz **Devas kontroles lodziņā redzams „25”** (18. attēls).
 - Ja pārsniedzat „25”, Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu atpakaļ.



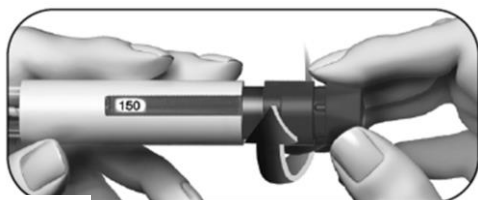
2. Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu.
3. Viegli ar pirkstu piesitiet rezervuāram (19. attēls).
4. **Līdz galam nospiediet** devas iestatīšanas pogu. Adatas galā ir jāparādās nelielam šķidruma pilienam (20. attēls).
5. Pārliecinieties, ka **Devas kontroles lodziņā** redzama „0” (21. attēls).
6. Pārejiet uz **4. darbību Devas iestatīšana**.

Ja nav redzams neliels šķidruma piliens, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

4. darbība. Devas iestatīšana

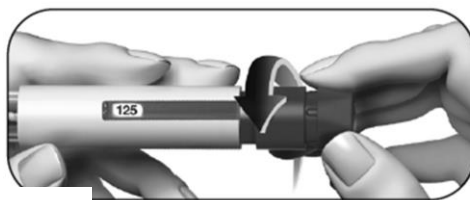
Piezīme. Pildspalvveida pilnšļirce satur 300 SV alfa folitropīna. 300 SV pildspalvveida pilnšļirces maksimālais vienas devas iestatījums ir 300 SV. Mazākais vienas devas iestatījums ir 12,5 SV un devu var palielināt ar 12,5 SV soli.

- 4.1 Pagrieziet devas iestatīšanas pogu līdz Devas kontroles lodziņā parādās paredzētā deva.
 - Piemērs. Ja paredzētā deva ir „150” SV, pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā parādās „150” (22. attēls). Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.



22. att.

- Pagrieziet devas iestatīšanas pogu **uz priekšu**, lai palielinātu devu (22. attēls)



23. att.

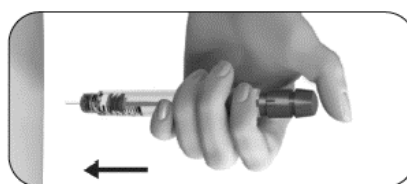
- Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu **atpakaļ**, ja pagriežat to tālāk par paredzēto devu (23. attēls).

4.2 Pirms pārejiem uz nākamo darbību, pārbaudiet, vai **Devas kontroles lodziņā** ir attēlota **visa nozīmētā deva**.

5. darbība. Devas injicēšana

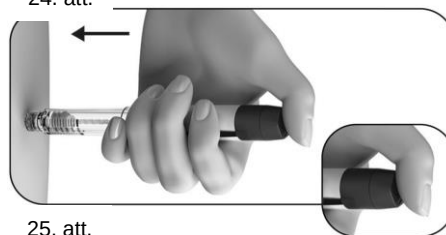
Svarīgi! Injicējiet devu, kā veselības aprūpes sniedzējs Jūs apmācījis.

5.1. Lēnām ieduriet adatu ādā līdz galam (24. attēls).



24. att.

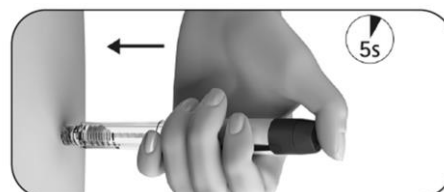
5.2. Novietojiet īkšķi devas iestatīšanas pogas vidū. **Lēnām nospiediet uz leju devas pogu cik tālu iespējams** un turiet to, līdz visa deva ir injicēta (25. attēls).



25. att.

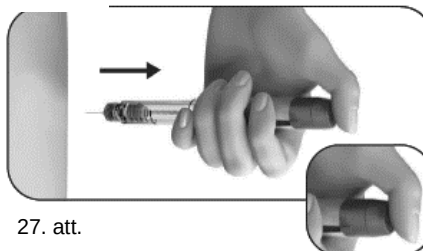
Piezīme. Jo lielāka deva, jo ilgāks laiks būs nepieciešams injicēšanai.

5.3. Turiet devas pogu nospiestu uz leju vismaz 5 sekundes, pirms izvelkat adatu no ādas (26. attēls).



26. att.

- Devas skaitlis, kas attēlots **Devas kontroles lodziņā**, atkal atgriezīsies uz „0”.
- Pēc vismaz 5 sekundēm izvelciet adatu ārā no ādas, **vienlaikus turot nospiestu uz leju devas iestatīšanas pogu** (27. attēls).
- Kad adata ir izvilкта no ādas, atlaidiet devas iestatīšanas pogu.



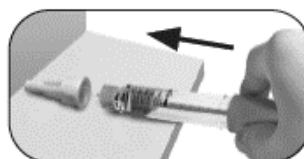
27. att.

Neatlaidiet devas pogu, kamēr adata nav izvilкта no ādas.

6. darbība. Adata noņemšana pēc katras injekcijas

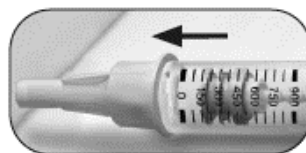
6.1. Novietojiet ārējo adatas vāciņu uz līdzenas virsmas.

6.2. Ar vienu roku stingri turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci un ieslidiniet adatu ārējā adatas vāciņā (28. attēls).

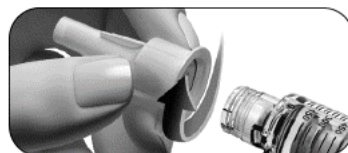


28. att.

- 6.3. Turpiniet spiest adatu, kurai virsū ir vāciņš, pret cietu virsmu, līdz dzirdat klikšķi (29. attēls).
- 6.4. Satveriet ārējo adatas vāciņu un atskrūvējiet adatu, griežot to pretējā virzienā (30. attēls).
- 6.5. Izmetiet izlietoto adatu drošā veidā konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešana (31. attēls). Rīkojieties ar adatu uzmanīgi, lai nesavainotos ar to.



29. att.



30. att.



31. att.

Nelietojiet lietotu adatu vēlreiz un nedodiet to citiem.

7. darbība. Pēc injicēšanas

- 7.1. Pārlicinieties, ka esat ievadījusi visu devu.
 - Pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0” (32. attēls).

Ja Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0”, Jūs esat ievadījusi visu devu.

Ja Devas kontroles lodziņā redzams skaitlis, **kas lielāks par „0”**, tas nozīmē, ka GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ir tukša. Jūs neesat saņēmusi pilnu nozīmēto devu, un Jums jāveic turpmāk norādītā 7.2. darbība.



32. att.

- 7.2. Pabeidziet daļējo injekciju (tikai, ja nepieciešams).

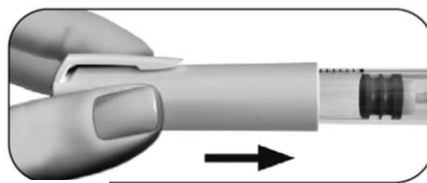
- **Devas kontroles lodziņā** būs attēlots trūkstošais daudzums, kas jāinjicē, lietojot jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Parādītajā piemērā trūkstošais daudzums ir „50” SV (33. attēls).
- Lai pabeigtu devu ar otru pildspalvveida pilnšļirci, atkārtojiet 1. līdz 8. darbību.



33. att.

8. darbība. GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- 8.1. Uzlieciet atpakaļ pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, lai izvairītos no infekcijas (34. attēls).
- 8.2. Uzglabāiet pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu drošā vietā un kā norādīts lietošanas instrukcijā.
- 8.3. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir tukša, vaicājiēt veselības aprūpēs sniedzējam, kā to izmest.



34. att.

Neuzglabājiēt pildspalvveida pilnšļirci ar piestiprinātu adatu, jo tas var izraisīt infekciju.

Nelietojiēt GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, saziņieties ar veselības aprūpēs sniedzēju.

GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces ārstēšanās dienasgrāmata

1 Ārstēšanas diena numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tilpums 300 SV/0,48 ml	5 Nozīmētā deva	7 Devas kontroles lodziņš		8
					Injicējamais daudzums		Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV			☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL f 450 SV/0,72 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē folitropin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Lietošanas pamācība.

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbildreakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Pildspalvveida pilnšļirci var izmantot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā lietot GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu zāles.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet „Lietošanas pamācību”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV).

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamu atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). ākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)").

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL-f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārtidža marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°-8°C). Nesasaldēt.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz trīs mēnešus ilgu laika periodu. Ja zāles šo trīs mēnešu laikā netiek izlietotas, tās ir jāizlej.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirces maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas temperatūrā no 2°C līdz 25°C. Nelietot zāles, ja tās pildspalvveida pilnšļircē ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katras pildspalvveida pilnšļirces daudzdevu kārtidža 0,72 ml šķiduma satur 450 SV (33 mikrogrami) alfa folitropīna.
- Citas sastāvdaļas ir poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, kā arī koncentrēta fosforskābe, nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai un ūdens injekcijām.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
- Tā iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 12 vienreizējas lietošanas adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

GONAL-F PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE 450 SV/0,72 ml

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Follitropin alfa

Svarīga informācija par GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci

- Pirms GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces lietošanas, lūdzu, izlasiet lietošanas pamācību un lietošanas instrukciju.
- Vienmēr ievērojiet visus norādījumus šajā lietošanas pamācībā un tos, kurus saņēmat apmācības laikā, kuru nodrošināja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs, jo šie norādījumi var atšķirties no Jūsu iepriekšējās pieredzes. Šī informācija ļaus novērst nepareizu ārstēšanu vai inficēšanos pēc adatas dūriena, vai savainošanos ar saplīsušu stiklu.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrce ir paredzēta tikai subkutānas injekcijas veikšanai.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci drīkst izmantot tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs ir apmācījis Jūs, kā to pareizi lietot.
- Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces Jums ir nepieciešamas, lai pabeigtu ārstēšanu.
- Injekcijas sev jāveic katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Skaitļi **Devas kontroles lodziņā** norāda starptautisko vienību jeb SV skaitu un parāda alfa folitropīna devu. Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik daudz alfa folitropīna SV ir jāinjicē katru dienu.
- **Devas kontroles lodziņā** redzami skaitļi palīdzēs Jums:

- a. iestatīt nozīmēto devu (1. attēls).



1. att.

- b. pārliedzināties, ka injicēta visa deva (2. attēls).



2. att.

- c. nolasīt, kāds devas atlikums jāinjicē ar otru pildspalvveida pilnšīrci (3. attēls).



3. att.

- Tūlīt pēc katras injekcijas noņemiet no pildspalvveida pilnšīrces adatu.

Nelietojiet adatas atkārtoti.

Nedodiet pildspalvveida pilnšīrci un/vai adatas lietot citam cilvēkam.

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Kā lietot Jūsu GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces ārstēšanās dienasgrāmatu

Ārstēšanās dienasgrāmata ir iekļauta lietošanas pamācības beigās. Izmantojiet ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu ievadīto daudzumu.

Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.

- Ierakstiet Jūsu injekcijas ārstēšanās dienas numuru (1. aile), datumu (2. aile), injekcijas veikšanas laiku (3. aile) un pildspalvveida pilnšīrces tilpumu (4. aile).
- Ierakstiet savu nozīmēto devu (5. aile).
- Pirms injicēšanas pārbaudiet, ka esat iestatījis pareizo devu (6. aile).
- Pēc injicēšanas nolasiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli.

- Pārliecinieties, ka injekcija saņemta pilnībā (7. aile) vai ierakstiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli, ja tas nav „0” (8. aile).
- Ja nepieciešams, injicējiet sev ar otru pildspalvveida pilnšļirci, iestatot savu atlikušo devu, kas ierakstīta sadaļā „Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums” (8. aile).
- Ierakstiet šo atlikušo devu sadaļas „**Injicējamais daudzums**” nākamajā rindā (6. aile).

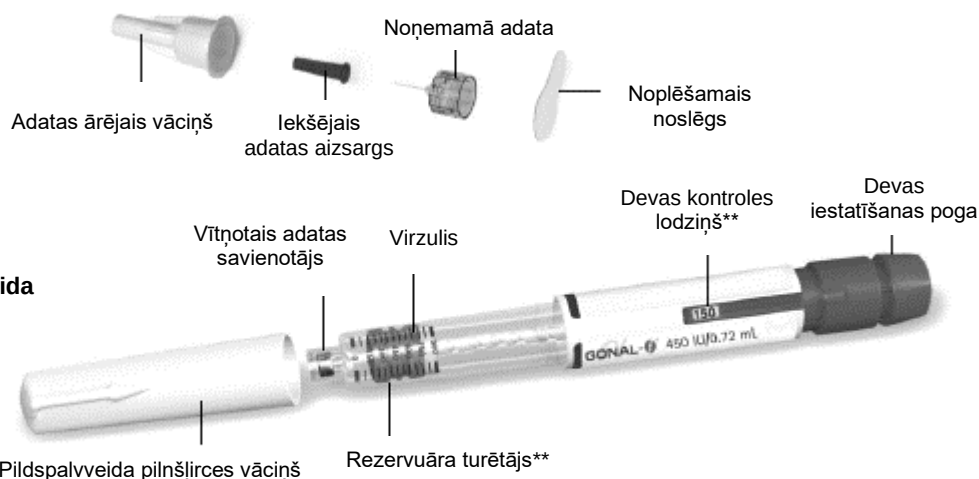
Izmantojot ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu savu(-as) ikdienas injekciju(-as), Jūs katru dienu varat pārbaudīt, vai esat saņēmis pilnu nozīmēto devu.

Ārstēšanās dienasgrāmatas piemērs:

1 Ārstēšanās dienas numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tūpums 450 SV/0,72 ml	5 Nozīmētā deva	6 7 8 Devas kontroles lodziņš		
					Injicējama is daudzums		Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums
#1	10/06	07:00	450 SV	175	175	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#2	11/06	07:00	450 SV	175	175	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06/	07:00	450 SV	175	175	☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☒ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu 75 ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06	07:00	450 SV	N/A	75	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Iepazīšanās ar GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci

Adata*:



*Tikai ilustratīviem nolūkiem. Komplektā esošās adatas var izskatīties nedaudz citādāk.

**Skatītli devas kontroles lodziņā un rezervuāra turētājā attēlo zāļu starptautisko vienību (SV) skaitu.

1. darbība. Piederumu apkopošana

1.1. Pirms lietošanas ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei atrasties istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru.

Pildspalvveida pilnšļirces sasildīšanai **nelietojiet** mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

1.2. Sagatavojiet labi apgaismotu, tīru vietu uz līdzenas virsmas, piemēram, galdu vai leti.

1.3. Jums būs nepieciešams arī (nav iekļauts iepakojumā):

- spirta salvetes un kontainers, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai (4. attēls).

1.4. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm un nosusiniet tās (5. attēls).

1.5. Ar roku izņemiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma.

Nelietojiet nekādus instrumentus, jo to izmantošana var sabojāt pildspalva pilnšļirci.

1.6. Pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirces nosaukums ir GONAL-f.

1.7. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma (6. attēls).

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš vai ja uz pildspalvveida pilnšļirces nav uzraksts GONAL-f.



4. att.



5. att.



6. att.

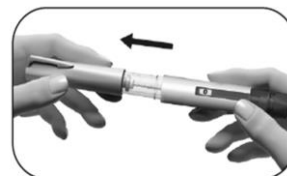
2. darbība. Sagatavošanās injekcijai

2.1. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu (7. attēls).

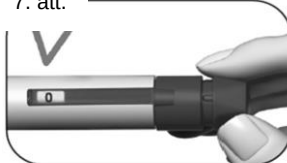
2.2. Pārbaudiet, vai zāles ir dzidras, bezkrāsainas un nesatur daļiņas.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai ir duļķainas, jo tas var izraisīt infekciju.

2.3. Pārliedziniet, ka Devas kontroles lodziņš ir iestatīts uz „0” (8. attēls).



7. att.



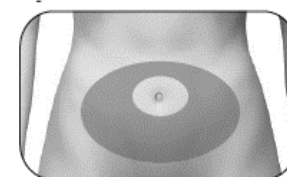
8. att.

Izvēlieties injekcijas vietu:

2.4. Jūsu veselības aprūpes sniedzējam ir Jums jāparāda izmantojamās injekcijas vietas vēdera apvidū (9. attēls). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.

2.5. Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Neaiztieciet un nenosedziet notīrīto ādu.



9. att.

3. darbība. Adatas pievienošana

Svarīgi! Vienmēr pārliedziniet, ka katrai injekcijai tiek lietota jauna adata. Atkārtota adatu lietošana var izraisīt infekciju.

- 3.1. Paņemiet jaunu adatu. Lietojiet tikai vienreizējās lietošanas adatas, kas iekļautas iepakojumā.
- 3.2. Pārbaudiet, vai adatas ārējais vāciņš nav bojāts.
- 3.3. Stingri satveriet adatas ārējo vāciņu.
- 3.4. Pārbaudiet, vai noplēšamais noslēgs uz ārējā adatas vāciņa nav bojāts vai vaļīgs un vai nav beidzies derīguma termiņš (10. attēls).
- 3.5. Noplēsiet noplēšamo noslēgu (11. attēls).

Nelietojiet adatu, ja tā ir bojāta, beidzies derīguma termiņš vai ja adatas ārējais vāciņš vai noplēšamais noslēgs ir bojāts vai vaļīgs. Lietojot adatas, kurām beidzies derīguma termiņš, vai adatas ar bojātu noplēšamo noslēgu vai adatas ārējo vāciņu, var izraisīt infekciju. Izmetiet to konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai un paņemiet jaunu adatu.

- 3.6. Uzskrūvējiet adatas ārējo vāciņu uz GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces vītņotā gala, līdz sajūtat nelielu pretestību (12. attēls).

Nepieskrūvējiet adatu pārāk cieši; to var būt grūti noņemt pēc injekcijas.

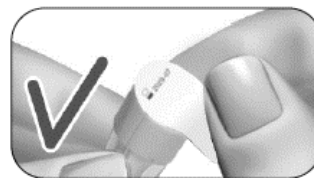
- 3.7. Noņemiet ārējo adatas vāciņu, uzmanīgi to pavēlkot (13. attēls).
- 3.8. Nolieciet to malā, lai vēlāk izmantotu vēlreiz (14. attēls).

Neizmetiet ārējo adatas vāciņu, jo tas novērš savainojumu ar adatu un infekciju, atvienojot adatu no pildspalvveida pilnšļirces.

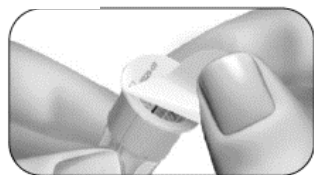
- 3.9. Turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu (15. attēls).
- 3.10. Uzmanīgi noņemiet un izmetiet iekšējo adatas aizsargu (16. attēls).

Nelieciet iekšējo adatas aizsargu atpakaļ uz adatas, jo tas var izraisīt savainojumus ar adatu un infekciju.

- 3.11. Uzmanīgi vērojiet, vai adatas galā parādās sīks(-i) šķidruma piliens(-i) (17. attēls).



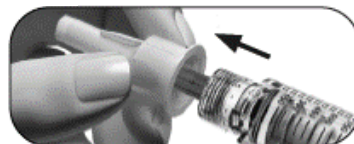
10. att.



11. att.



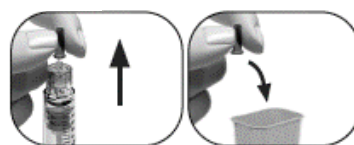
12. att.



13. att.



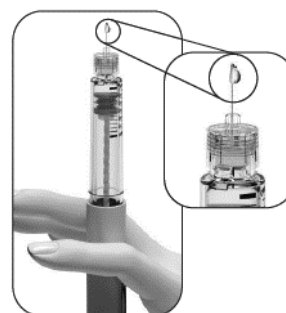
14. att.



15. att.



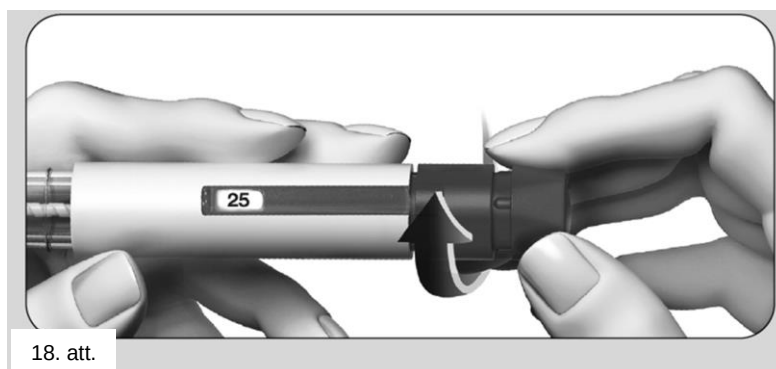
16. att.



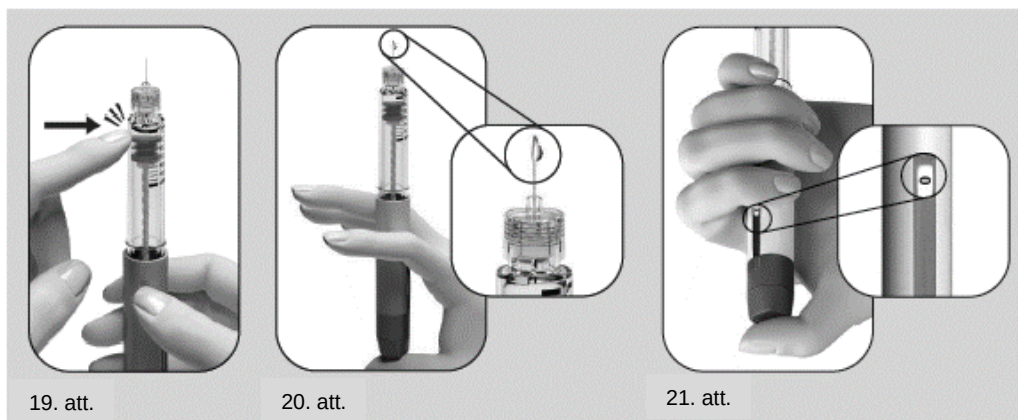
17. att.

Ja	Tad
Lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci	Pārbaudiet, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. • Ja redzat sīku šķidruma pilienu, pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana. • Ja adatas galā piliens nav redzams, rīkojieties atbilstoši norādījumiem tālāk esošajā sadaļā, lai izvadītu no sistēmas gaisu.
Lietojat pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti	NAV jāpārbauda, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. Pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana

Ja pirmajā reizē, kad lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, neredzat nelielu(-us) šķidruma pilienu(-us) adatas galā vai tā tuvumā:



1. Viegli pagrieziet devas iestatīšanas pogu uz priekšu, līdz **Devas kontroles lodziņā redzams „25”** (18. attēls).
 - Ja pārsniedzat „25”, Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu atpakaļ.



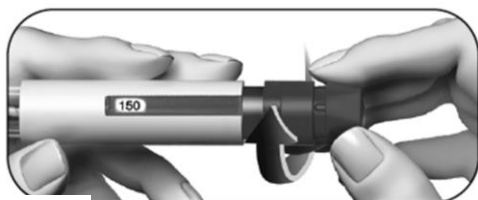
2. Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu.
3. Viegli ar pirkstu piesitiet rezervuāram (19. attēls).
4. **Līdz galam nospiediet** devas iestatīšanas pogu. Adatas galā ir jāparādās nelielam šķidruma pilienam (20. attēls).
5. Pārliecinieties, ka **Devas kontroles lodziņā** redzama „0” (21. attēls).
6. Pārejiet uz **4. darbību Devas iestatīšana**.

Ja nav redzams neliels šķidruma pilienis, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

4. darbība. Devas iestatīšana

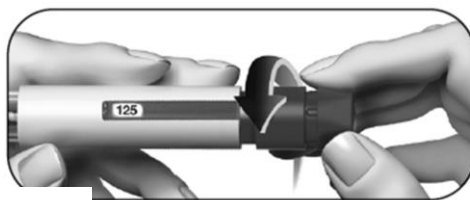
Piezīme. Pildspalvveida pilnšļirce satur 450 SV alfa folitropīna. 450 SV pildspalvveida pilnšļirces maksimālais vienas devas iestatījums ir 450 SV. Mazākais vienas devas iestatījums ir 12,5 SV un devu var palielināt ar 12,5 SV soli.

- 4.1 Pagrieziet devas iestatīšanas pogu līdz Devas kontroles lodziņā parādās paredzētā deva.
 - Piemērs. Ja paredzētā deva ir „150” SV, pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā parādās „150” (22. attēls). Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.



22. att.

- Pagrieziet devas iestatīšanas pogu **uz priekšu**, lai palielinātu devu (22. attēls)



23. att.

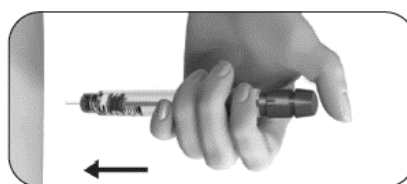
- Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu **atpakaļ**, ja pagriežat to tālāk par paredzēto devu (23. attēls).

4.2 Pirms pārejiem uz nākamo darbību, pārbaudiet, vai **Devas kontroles lodziņā** ir attēlota **visa nozīmētā deva**.

5. darbība. Devas injicēšana

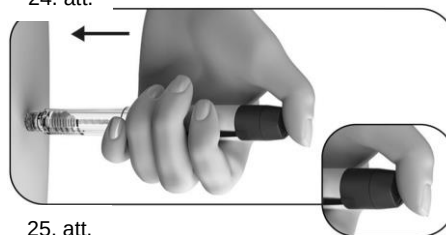
Svarīgi! Injicējiet devu, kā veselības aprūpes sniedzējs Jūs apmācījis.

5.1. Lēnām ieduriet adatu ādā līdz galam (24. attēls).



24. att.

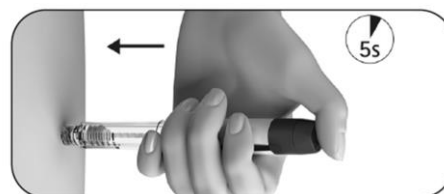
5.2. Novietojiet īkšķi devas iestatīšanas pogas vidū. **Lēnām nospiediet uz leju devas pogu cik tālu iespējams** un turiet to, līdz visa deva ir injicēta (25. attēls).



25. att.

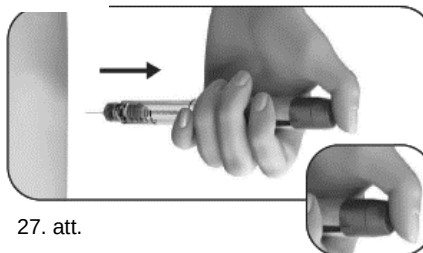
Piezīme. Jo lielāka deva, jo ilgāks laiks būs nepieciešams injicēšanai.

5.3. Turiet devas pogu nospiestu uz leju vismaz 5 sekundes, pirms izvelkat adatu no ādas (26. attēls).



26. att.

- Devas skaitlis, kas attēlots **Devas kontroles lodziņā**, atkal atgriezīsies uz „0”.
- Pēc vismaz 5 sekundēm izvelciet adatu ārā no ādas, **vienlaikus turot nospiestu uz leju devas iestatīšanas pogu** (27. attēls).
- Kad adata ir izvilкта no ādas, atlaidiet devas iestatīšanas pogu.



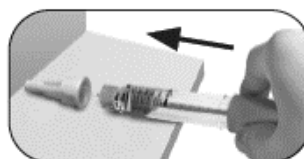
27. att.

Neatlaidiet devas pogu, kamēr adata nav izvilкта no ādas.

6. darbība. Adata noņemšana pēc katras injekcijas

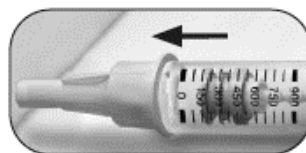
6.1. Novietojiet ārējo adatas vāciņu uz līdzenas virsmas.

6.2. Ar vienu roku stingri turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci un ieslidiniet adatu ārējā adatas vāciņā (28. attēls).



28. att.

- 6.3. Turpiniet spiest adatu, kurai virsū ir vāciņš, pret cietu virsmu, līdz dzirdat klikšķi (29. attēls).
- 6.4. Satveriet ārējo adatas vāciņu un atskrūvējiet adatu, griežot to pretējā virzienā (30. attēls).
- 6.5. Izmetiet izlietoto adatu drošā veidā konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešana (31. attēls). Rīkojieties ar adatu uzmanīgi, lai nesavainotos ar to.



29. att.



30. att.



31. att.

Nelietojiet lietotu adatu vēlreiz un nedodiet to citiem.

7. darbība. Pēc injicēšanas

- 7.1. Pārlicinieties, ka esat ievadījusi visu devu.
 - Pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0” (32. attēls).

Ja Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0”, Jūs esat ievadījusi visu devu.

Ja Devas kontroles lodziņā redzams skaitlis, **kas lielāks par „0”**, tas nozīmē, ka GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ir tukša. Jūs neesat saņēmusi pilnu nozīmēto devu, un Jums jāveic turpmāk norādītā 7.2. darbība.



32. att.

- 7.2. Pabeidziet daļējo injekciju (tikai, ja nepieciešams).

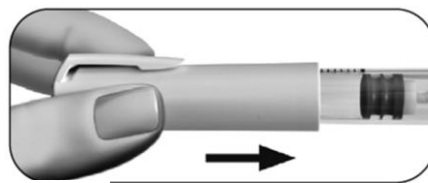
- **Devas kontroles lodziņā** būs attēlots trūkstošais daudzums, kas jāinjicē, lietojot jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Parādītajā piemērā trūkstošais daudzums ir „50” SV (33. attēls).
- Lai pabeigtu devu ar otru pildspalvveida pilnšļirci, atkārtojiet 1. līdz 8. darbību.



33. att.

8. darbība. GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- 8.1. Uzlieciet atpakaļ pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, lai izvairītos no infekcijas (34. attēls).
- 8.2. Uzglabāiet pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu drošā vietā un kā norādīts lietošanas instrukcijā.
- 8.3. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir tukša, vaicāiet veselības aprūpēs sniedzējam, kā to izmest.



34. att.

Neuzglabāiet pildspalvveida pilnšļirci ar piestiprinātu adatu, jo tas var izraisīt infekciju.

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces ārstēšanās dienasgrāmata

1 Ārstēšanas diena numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tilpums 450 SV/0,72 ml	5 Nozīmētā deva	7 Devas kontroles lodziņš		8
					6 Injicējamais daudzums	Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums	
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	300 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	450 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā		☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

GONAL-f 900 SV/1,44 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē folitropin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas
3. Kā lietot GONAL-f
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GONAL-f
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
Lietošanas pamācība.

1. Kas ir GONAL-f un kādam nolūkam to lieto

Kas ir GONAL-f

GONAL-f satur zāles, ko sauc par alfa folitropīnu. Alfa folitropīns ir folikulstimulējošā hormona (FSH) veids, kas pieder pie hormonu grupas, ko sauc par gonadotropīniem. Gonadotropīni piedalās vairošanās un auglības procesos.

Kādam nolūkam GONAL-f lieto

Pieaugušām sievietēm GONAL-f lieto:

- lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kurām nenotiek ovulācija un kurām ārstēšana ar klomifēna citrātu nav bijusi efektīva;
- kopā ar citu medikamentu, ko sauc par alfa lutropīnu (luteinizējošo hormonu vai LH), lai palīdzētu atbrīvot olšūnu no olnīcas (ovulācija) sievietēm, kuru organismā veidojas ļoti maz gonadotropīnu (FSH un LH);
- lai izraisītu vairāku folikulu (kas katrs satur olšūnu) veidošanos sievietēm, veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras (procedūras, kas palīdz iestāties grūtniecībai), piemēram, ārpusķermeņa apaugļošanu, gamētu transферу olvadā vai zigotu transферу olvadā.

Pieaugušiem vīriešiem GONAL-f lieto:

- kombinācijā ar citu medikamentu – cilvēka horiongonadotropīnu (*human chorionic gonadotrophin* – hCG) – spermatozoīdu veidošanās veicināšanai vīriešiem, kas ir neauglīgi attiecīgo hormonu trūkuma dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms GONAL-f lietošanas

Pirms ārstēšanas ārstam ar pieredzi neauglības ārstēšanā jāpārbauda Jūsu un Jūsu partnera auglība.

Nelietojiet GONAL-f šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret folikulstimulējošo hormonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipotalāma vai hipofīzes (abas ir smadzeņu daļas) audzējs;
- ja esat **sieviete**:
 - kurai ir palielinātas olnīcas vai nezināmas izcelsmes ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
 - kurai ir nezināmas izcelsmes asiņošana no maksts;
 - kurai ir olnīcu, dzemdes vai krūts vēzis;
 - kurai ir traucējumi, kas parasti neļauj attīstīties normālai grūtniecībai, piemēram, olnīcu mazspēja (priekšlaicīga menopauze) vai nepareizi veidoti dzimumorgāni;
- ja esat **vīrietis**:
 - kuram ir neatgriezenisks sēklinieku bojājums.

Nelietojiet GONAL-f, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms GONAL-f lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Porfīrija

Ja Jums vai kādam ģimenes loceklim ir porfīrija (nespēja sašķelt porfīrīnus, ko bērni var pārmantot no vecākiem), pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet par to ārstam.

Nekavējoties izstāstiet savam ārstam, ja:

- Jūsu āda kļūst jūtīga un uz tās ātri veidojas pūslīši, īpaši vietās, kas bieži tiek pakļautas saules gaismai un/vai
- Jums ir sāpes vēderā, rokās vai kājās.

Ja Jums ir iepriekš minētie simptomi, ārsts var ieteikt Jums pārtraukt ārstēšanu.

Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)

Ja esat sieviete, šīs zāles palielina Jums OHSS risku. Tas ir tad, kad folikuli attīstās pārāk daudz un kļūst par lielām cistām. Ja Jums parādās sāpes vēdera lejasdaļā, strauji palielinās ķermeņa svars, parādās slikta dūša vai vemšana, vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties informējiet par to savu ārstu, kurš var ieteikt Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu (skatīt 4. punktu).

Gadījumā, ja Jums nenotiek ovulācija un Jūs lietojat ieteikto devu un lietošanas shēmu, OHSS rodas retāk. GONAL-f terapija reti izraisa smagu OHSS, ja vien nelieta zāles galīgai folikulu nobriešanas ierosināšanai (satur cilvēka horiongonadotropīnu – hCG). Ja Jums attīstās OHSS, šajā ārstēšanas ciklā ārsts var nedot Jums hCG un ieteikt nestāties dzimumsakaros vai lietot barjermetodes vismaz četras dienas.

Vairākaugļu grūtniecība

Lietojot GONAL-f, risks, ka iestāsies grūtniecība vienlaicīgi ar vairākiem augļiem (vairākaugļu grūtniecība, visbiežāk dvīņi), ir lielāks nekā dabiskas apaugļošanās gadījumā. Vairākaugļu grūtniecība var radīt medicīniskas komplikācijas Jums un bērniem. Vairākaugļu grūtniecības risku var mazināt, lietojot pareizu GONAL-f devu pareizā laikā. Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras, vairākaugļu

grūtniecības risks ir saistīts ar Jūsu vecumu, ķermenī ievietoto apaugļoto olšūnu vai embriju kvalitāti un skaitu.

Spontānais aborts

Veicot mākslīgās apaugļošanas procedūras vai stimulējot olnīcas attīstīt olšūnas, pastāv lielāks spontānā aborta risks nekā parasti.

Asinsreces traucējumi (trombemboliski traucējumi)

Ja Jums kādreiz vai nesen ir bijis asins trombs kājā vai plaušās, sirdslēkme vai infarkts vai ja šādi traucējumi ir bijuši Jūsu ģimenes locekļiem, GONAL-f terapijas laikā pastāv augstāks šādu traucējumu veidošanās vai pasliktināšanās risks.

Paaugstināts FSH līmenis asinīs vīriešiem

Ja esat vīrietis, pārāk daudz FSH asinīs var liecināt par sēklinieku bojājumu. GONAL-f šādos gadījumos parasti nav efektīvs.

Ja ārsts izlemj pamēģināt ārstēšanu ar GONAL-f, lai to uzraudzītu, 4-6 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas ārsts var Jums palūgt spermu analīzi.

Bērni un pusaudži

GONAL-f nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un GONAL-f

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

- Ja lietojat GONAL-f ar citām zālēm, kas veicina ovulāciju (piemēram, hCG vai klomifēna citrāts), var pastiprināties folikulu atbilde reakcija;
- ja lietojat GONAL-f vienlaikus ar gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnRH) agonistu vai antagonistu (šīs zāles samazina dzimumhormonu līmeni un pārtrauc ovulāciju), Jums var būt nepieciešama lielāka GONAL-f deva, lai attīstītos folikuli.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet GONAL-f, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

GONAL-f satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot GONAL-f

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- GONAL-f ir paredzēts injicēt tieši zem ādas (subkutāni). Pildspalvveida pilnšļirci var izmantot vairākām injekcijām.
- Pirmā GONAL-f injekcija jāveic ārsta uzraudzībā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa parādīs, kā lietot GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu zāles.
- Ja GONAL-f ievadāt patstāvīgi, lūdzu, uzmanīgi izlasiet un ievērojiet „Lietošanas pamācību”.

Cik daudz lietot

Jūsu ārsts izlems, cik daudz un bieži Jums zāles būs jālieto. Turpmāk aprakstītās devas norādītas starptautiskajās vienībās (SV).

Sievietes

Ja Jums nenotiek ovulācija un ir neregulāras mēnešreizes vai to nav vispār.

- GONAL-f parasti lieto katru dienu;
- ja Jums ir neregulāras mēnešreizes, sāciet lietot GONAL-f menstruālā cikla pirmajās 7 dienās. Ja Jums nav mēnešreižu, zāles varat sākt lietot, kad vēlaties;
- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot;
- GONAL-f dienas devai nevajadzētu pārsniegt 225 SV;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās.

Ja ārsts nenovēro vēlamu atbildes reakciju, šī GONAL-f ārstēšanas cikla turpināšana ir jāizvērtē un jāveic saskaņā ar standarta klīnisko praksi.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, “Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)”). Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums ir diagnosticēts ļoti zems FSH un LH hormonu līmenis

- Ieteicamā GONAL-f sākuma deva ir 75 līdz 150 SV kopā ar 75 SV alfa lutropīna;
- abas zāles Jums būs jālieto katru dienu līdz piecām nedēļām;
- GONAL-f devu var palielināt ik pēc 7 vai 14 dienām pa 37,5 SV līdz 75 SV, kamēr tiek iegūta vēlamā atbildes reakcija;
- kad tiks iegūta vēlamā atbildes reakcija, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f un alfa lutropīna injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Vislabākais laiks dzimumtuvībai ir hCG injekcijas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Alternatīvs variants, pamatojoties uz Jūsu ārsta vērtējumu, ir intrauterīnās inseminācijas veikšana vai cita medicīniska reproduktīvo palīgtechnoloģiju procedūra.

Ja pēc 5 ārstēšanas nedēļām ārsts nenovēro atbildes reakciju, ārstēšanas cikls ar GONAL-f jāpārtrauc. Nākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs lielāku GONAL-f sākuma devu nekā iepriekš.

Ja Jums novēros pārāk spēcīgu atbildes reakciju, ārstēšana ar GONAL-f tiks pārtraukta un hCG netiks ievadīts (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Ākamajā ciklā ārsts Jums nozīmēs mazāku GONAL-f devu nekā iepriekš.

Ja Jums nepieciešama vairāku olšūnu attīstīšana pirms jebkādas mākslīgās apaugļošanas procedūras

- GONAL-f sākuma devu parasti nosaka individuāli, un to var pakāpeniski pielāgot līdz 450 SV dienā;
- ārstēšana tiek turpināta, līdz olšūnas ir pietiekami attīstījušās. Lai noteiktu šo brīdi, ārsts izmantos asins analīzes un/vai ultraskaņas iekārtu;
- kad olšūnas būs attīstījušās, 24 līdz 48 h pēc pēdējās GONAL-f injekcijas Jums ievadīs vienu 250 mikrogramu rekombinētā hCG (r-hCG – hCG, kas radīts laboratorijā, izmantojot speciālu rekombinanto DNS tehnoloģiju) injekciju vai 5 000 līdz 10 000 SV hCG. Tas sagatavos olšūnas savākšanai.

Vīrieši

- Ieteicamā GONAL-f deva ir 150 SV kombinācijā ar hCG;
- abas zāles jālieto trīsreiz nedēļā vismaz 4 mēnešus;
- ja pēc 4 mēnešiem ārstēšana Jums nav bijusi efektīva, ārsts var ierosināt turpināt ārstēšanu, lietojot abus medikamentus, vismaz 18 mēnešus.

Ja esat lietojis GONAL-f vairāk nekā noteikts

Nav zināms, kādas ir sekas, ievadot pārāk lielu GONAL-f daudzumu. Taču varētu rasties olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS), kas aprakstīts 4. punktā. Tomēr OHSS radīsies tikai tad, ja ievadīts arī hCG (skatīt 2. punktu, "Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)").

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f

Ja esat aizmirsis lietot GONAL-f, nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, tiklīdz konstatējat, ka esat aizmirsis ievadīt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības sievietēm

- Sāpes vēdera lejasdaļā un slikta dūša vai vemšana var būt olnīcu hiperstimulācijas sindroma (OHSS) simptomi. Tas var norādīt, ka olnīcas ir pārāk spēcīgi reaģējušas uz ārstēšanu un ka tajās ir izveidojušās lielas cistas (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Olnīcu hiperstimulācijas sindroms (OHSS)"). Šī blakusparādība ir bieži sastopama (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- OHSS var kļūt par smagu traucējumu ar izteikti palielinātām olnīcām, samazinātu urīna veidošanos, ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu un/vai iespējamu šķidruma uzkrāšanos vēdera vai krūškurvja dobumā. Šī blakusparādība novērota retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- retos gadījumos var rasties tādas OHSS komplikācijas kā olnīcu kājiņas sagriešanās vai asins trombu veidošanās (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- nopietnas, ar trombu veidošanos saistītas komplikācijas (trombemboliski traucējumi), dažkārt bez OHSS, novērotas ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem). Šie traucējumi var izpausties kā sāpes krūškurvī, elpas trūkums, insults vai sirdslēkme (skatīt arī 2. punktu, sadaļu „Asinsreces traucējumi”).

Nopietnas blakusparādības vīriešiem un sievietēm

- Alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, ādas apsārtums, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, reizēm var būt nopietnas. Šī blakusparādība novērota ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, kurš, iespējams, GONAL-f lietošanu liks pārtraukt.

Citas blakusparādības sievietēm

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- ar šķidrumu pildīti pūšļi olnīcās (olnīcu cistas);
- galvassāpes;
- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera sāpes;
- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdergrauzes un vēdera pūšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Citas blakusparādības vīriešiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vietējas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums, zilumu rašanās, pietūkums un/vai kairinājums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vēnu palielināšanās virs un aiz sēkliniekiem (varikocēle);
- krūšu veidošanās, aknes vai ķermeņa svara palielināšanās.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- var rasties alerģiskas reakcijas, piemēram, izsitumi, apsārtusi āda, nātrene, sejas pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu. Dažkārt šīs reakcijas var būt nopietnas;
- var pasliktināties astma.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt GONAL-f

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārtidža marķējuma vai kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°-8°C). Nesasaldēt.

Pirms atvēršanas un derīguma termiņa ietvaros zāles var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C, vienu līdz trīs mēnešus ilgu laika periodu. Ja zāles šo trīs mēnešu laikā netiek izlietotas, tās ir jāizlej.

Pildspalvveida pilnšļircei jābūt uzliktam vāciņam, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet GONAL-f, ja pamanāt redzamas bojājuma pazīmes, ja šķidrums satur sīkas daļiņas vai tas ir duļķains.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirces maksimālais uzglabāšanas laiks ir 28 dienas temperatūrā no 2°C līdz 25°C. Nelietot zāles, ja tās pildspalvveida pilnšļircē ir ilgāk par 28 dienām.

Ārstēšanas beigās neizlietotais šķidrums jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko GONAL-f satur

- Aktīvā viela ir alfa folitropīns (*Follitropin alfa*)
- Katras pildspalvveida pilnšļirces daudzdevu kārtidža 1,44 ml šķiduma satur 900 SV (66 mikrogrami) alfa folitropīna.
- Citas sastāvdaļas ir poloksamērs 188, saharoze, metionīns, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, m-krezols, kā arī koncentrēta fosforskābe, nātrijs hidroksīds pH pielāgošanai un ūdens injekcijām.

GONAL-f ārējais izskats un iepakojums

- GONAL-f ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.
- Tā iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce un 16 vienreizējas lietošanas adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nīderlande

Ražotājs

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

GONAL-F PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE 900 SV/1,44 ml

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Follitropin alfa

Svarīga informācija par GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci

- Pirms GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces lietošanas, lūdzu, izlasiet lietošanas pamācību un lietošanas instrukciju.
- Vienmēr ievērojiet visus norādījumus šajā lietošanas pamācībā un tos, kurus saņēmat apmācības laikā, kuru nodrošināja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs, jo šie norādījumi var atšķirties no Jūsu iepriekšējās pieredzes. Šī informācija ļaus novērst nepareizu ārstēšanu vai inficēšanos pēc adatas dūriena, vai savainošanos ar saplīsušu stiklu.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrce ir paredzēta tikai subkutānas injekcijas veikšanai.
- GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci drīkst izmantot tikai tad, ja Jūsu veselības aprūpes sniedzējs ir apmācījis Jūs, kā to pareizi lietot.
- Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces Jums ir nepieciešamas, lai pabeigtu ārstēšanu.
- Injekcijas sev jāveic katru dienu vienā un tajā pašā laikā.
- Skaitļi **Devas kontroles lodziņā** norāda starptautisko vienību jeb SV skaitu un parāda alfa folitropīna devu. Jūsu veselības aprūpes sniedzējs Jums pateiks, cik daudz alfa folitropīna SV ir jāinjicē katru dienu.
- **Devas kontroles lodziņā** redzami skaitļi palīdzēs Jums:

- a. iestatīt nozīmēto devu (1. attēls).



1. att.

- b. pārliedzināties, ka injicēta visa deva (2. attēls).



2. att.

- c. nolasīt, kāds devas atlikums jāinjicē ar otru pildspalvveida pilnšīrci (3. attēls).



3. att.

- Tūlīt pēc katras injekcijas noņemiet no pildspalvveida pilnšīrces adatu.

Nelietojiet adatas atkārtoti.

Nedodiet pildspalvveida pilnšīrci un/vai adatas lietot citam cilvēkam.

Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšīrci, ja tā ir nokritusi, saplaisājusi vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Kā lietot Jūsu GONAL-f pildspalvveida pilnšīrces ārstēšanās dienasgrāmatu

Ārstēšanās dienasgrāmata ir iekļauta lietošanas pamācības beigās. Izmantojiet ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu ievadīto daudzumu.

Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.

- Ierakstiet Jūsu injekcijas ārstēšanās dienas numuru (1. aile), datumu (2. aile), injekcijas veikšanas laiku (3. aile) un pildspalvveida pilnšīrces tilpumu (4. aile).
- Ierakstiet savu nozīmēto devu (5. aile).
- Pirms injicēšanas pārbaudiet, ka esat iestatījis pareizo devu (6. aile).
- Pēc injicēšanas nolasiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli.

- Pārliecinieties, ka injekcija saņemta pilnībā (7. aile) vai ierakstiet **Devas kontroles lodziņā** redzamo skaitli, ja tas nav „0” (8. aile).
- Ja nepieciešams, injicējiet sev ar otru pildspalvveida pilnšļirci, iestatot savu atlikušo devu, kas ierakstīta sadaļā „Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums” (8. aile).
- Ierakstiet šo atlikušo devu sadaļas „**Injicējamais daudzums**” nākamajā rindā (6. aile).

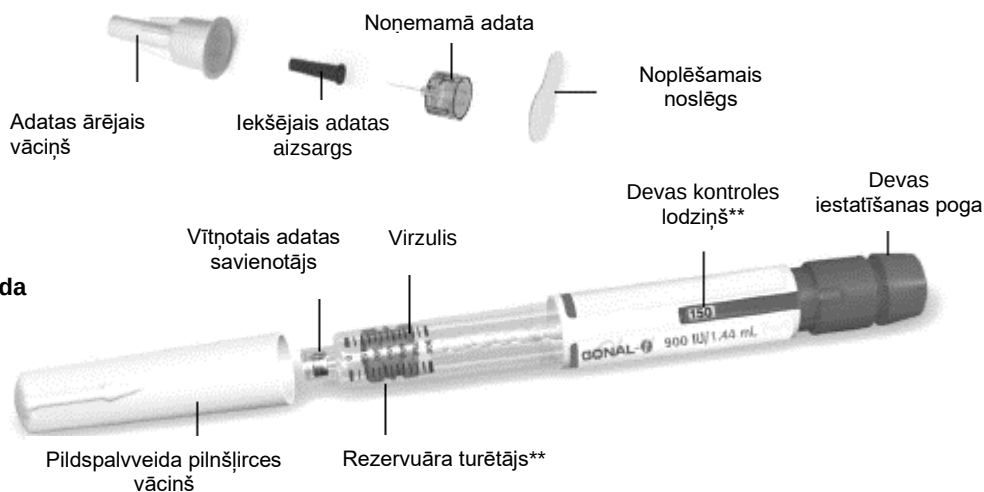
Izmantojot ārstēšanās dienasgrāmatu, lai ierakstītu savu(-as) ikdienas injekciju(-as), Jūs katru dienu varat pārbaudīt, vai esat saņēmis pilnu nozīmēto devu.

Ārstēšanās dienasgrāmatas piemērs:

1 Ārstēšanas dienas numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tūpums 900 SV/1,44 ml	5 Nozīmētā deva	6 7 8 Devas kontroles lodziņš		
					Injicējama is daudzums		Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums
#1	10/06	07:00	900 SV	350	350	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#2	11/06	07:00	900 SV	350	350	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06/	07:00	900 SV	350	350	☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☒ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu 150 ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
#3	12/06	07:00	900 SV	N/A	150	☒ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Iepazīšanās ar GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci

Adata*:



*Tikai ilustratīviem nolūkiem. Komplektā esošā adata var izskatīties nedaudz citādāk.

**Skaitļi devas kontroles lodziņā un rezervuāra turētājā attēlo zāļu starptautisko vienību (SV) skaitu.

1. darbība. Piederumu apkopošana

1.1. Pirms lietošanas ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei atrasties istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes, lai ļautu zālēm sasniegt istabas temperatūru.

Pildspalvveida pilnšļirces sasildīšanai **nelietojiet** mikroviļņu krāsni vai citu sildelementu.

1.2. Sagatavojiet labi apgaismotu, tīru vietu uz līdzenas virsmas, piemēram, galdu vai leti.

1.3. Jums būs nepieciešams arī (nav iekļauts iepakojumā):

- spirta salvetes un kontainers, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai (4. attēls).

1.4. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm un nosusiniet tās (5. attēls).

1.5. Ar roku izņemiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma.

Nelietojiet nekādus instrumentus, jo to izmantošana var sabojāt pildspalva pilnšļirci.

1.6. Pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirces nosaukums ir GONAL-f.

1.7. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma (6. attēls).

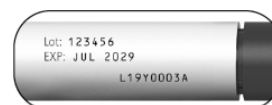
Nelietojiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš vai ja uz pildspalvveida pilnšļirces nav uzraksts GONAL-f.



4. att.



5. att.



6. att.

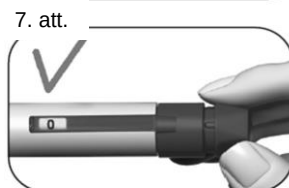
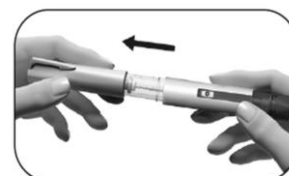
2. darbība. Sagatavošanās injekcijai

2.1. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirces vāciņu (7. attēls).

2.2. Pārbaudiet, vai zāles ir dzidras, bezkrāsainas un nesatur daļiņas.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai ir duļķainas, jo tas var izraisīt infekciju.

2.3. Pārlicinieties, ka Devas kontroles lodziņš ir iestatīts uz „0” (8. attēls).



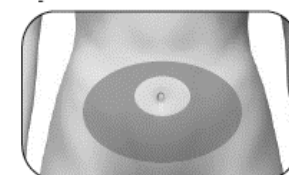
8. att.

Izvēlieties injekcijas vietu:

2.4. Jūsu veselības aprūpes sniedzējam ir Jums jāparāda izmantojamās injekcijas vietas vēdera apvidū (9. attēls). Lai mazinātu ādas kairinājumu, katru dienu izvēlieties citu injekcijas vietu.

2.5. Notīriet ādu injekcijas vietā ar spirta salveti.

Neaiztieciet un **nenosedziet** notīrīto ādu.



9. att.

3. darbība. Adatas pievienošana

Svarīgi! Vienmēr pārlicinieties, ka katrai injekcijai tiek lietota jauna adata. Atkārtota adatu lietošana var izraisīt infekciju.

- 3.1. Paņemiet jaunu adatu. Lietojiet tikai vienreizējās lietošanas adatas, kas iekļautas iepakojumā.
- 3.2. Pārbaudiet, vai adatas ārējais vāciņš nav bojāts.
- 3.3. Stingri satveriet adatas ārējo vāciņu.
- 3.4. Pārbaudiet, vai noplēšamais noslēgs uz ārējā adatas vāciņa nav bojāts vai vaļīgs un vai nav beidzies derīguma termiņš (10. attēls).
- 3.5. Noplēsiet noplēšamo noslēgu (11. attēls).

Nelietojiet adatu, ja tā ir bojāta, beidzies derīguma termiņš vai ja adatas ārējais vāciņš vai noplēšamais noslēgs ir bojāts vai vaļīgs. Lietojot adatas, kurām beidzies derīguma termiņš, vai adatas ar bojātu noplēšamo noslēgu vai adatas ārējo vāciņu, var izraisīt infekciju. Izmetiet to konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešanai un paņemiet jaunu adatu.

- 3.6. Uzskrūvējiet adatas ārējo vāciņu uz GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces vītņotā gala, līdz sajūtat nelielu pretestību (12. attēls).

Nepieskrūvējiet adatu pārāk cieši; to var būt grūti noņemt pēc injekcijas.

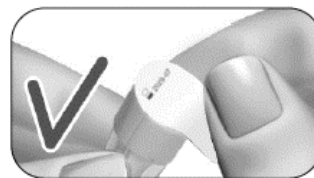
- 3.7. Noņemiet ārējo adatas vāciņu, uzmanīgi to pavēlkot (13. attēls).
- 3.8. Nolieciet to malā, lai vēlāk izmantotu vēlreiz (14. attēls).

Neizmetiet ārējo adatas vāciņu, jo tas novērš savainojumu ar adatu un infekciju, atvienojot adatu no pildspalvveida pilnšļirces.

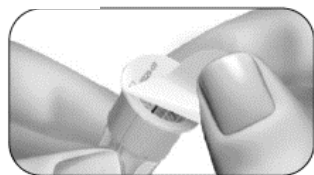
- 3.9. Turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu (15. attēls).
- 3.10. Uzmanīgi noņemiet un izmetiet iekšējo adatas aizsargu (16. attēls).

Nelieciet iekšējo adatas aizsargu atpakaļ uz adatas, jo tas var izraisīt savainojumus ar adatu un infekciju.

- 3.11. Uzmanīgi vērojiet, vai adatas galā parādās sīks(-i) šķidruma piliens(-i) (17. attēls).



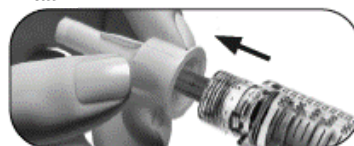
10. att.



11. att.



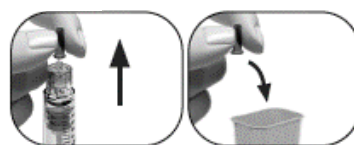
12. att.



13. att.



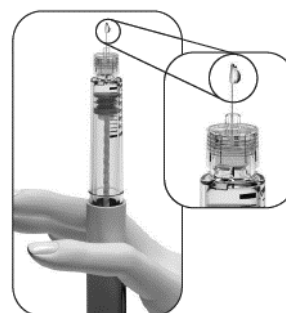
14. att.



15. att.



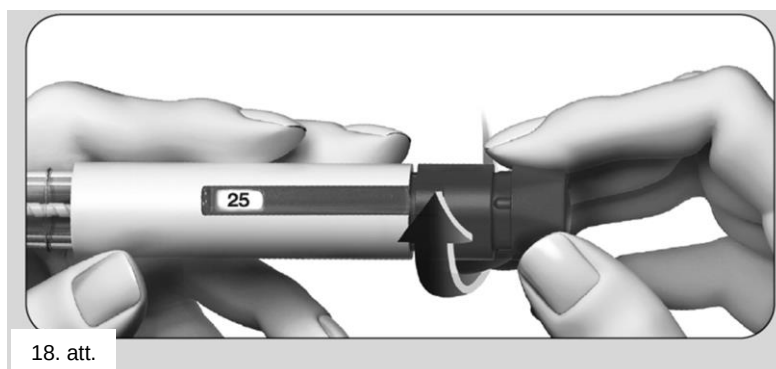
16. att.



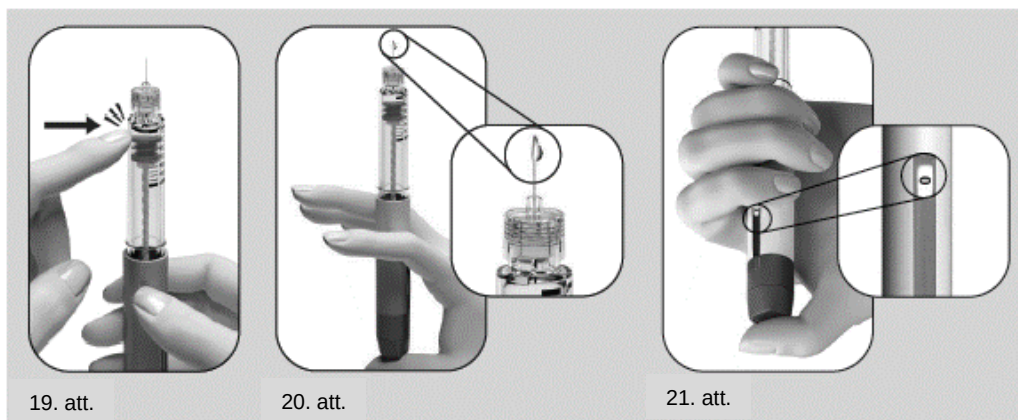
17. att.

Ja	Tad
Lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci	Pārbaudiet, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. - Ja redzat sīku šķidruma pilienu, pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana. - Ja adatas galā piliens nav redzams, rīkojieties atbilstoši norādījumiem tālāk esošajā sadaļā, lai izvadītu no sistēmas gaisu.
Lietojat pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti	NAV jāpārbauda, vai adatas galā parādās šķidruma piliens. Pārejiet uz 4. darbību Devas iestatīšana

Ja pirmajā reizē, kad lietojat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, neredzat nelielu(-us) šķidruma pilienu(-us) adatas galā vai tā tuvumā:



1. Viegli pagrieziet devas iestatīšanas pogu uz priekšu, līdz **Devas kontroles lodziņā redzams „25”** (18. attēls).
 - Ja pārsniedzat „25”, Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu atpakaļ.



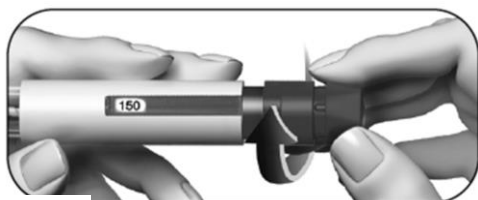
2. Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu.
3. Viegli ar pirkstu piesitiet rezervuāram (19. attēls).
4. **Līdz galam nospiediet** devas iestatīšanas pogu. Adatas galā ir jāparādās nelielam šķidruma pilienam (20. attēls).
5. Pārliecinieties, ka **Devas kontroles lodziņā** redzama „0” (21. attēls).
6. Pārejiet uz **4. darbību Devas iestatīšana**.

Ja nav redzams neliels šķidruma piliens, sazinieties ar veselības aprūpes sniedzēju.

4. darbība. Devas iestatīšana

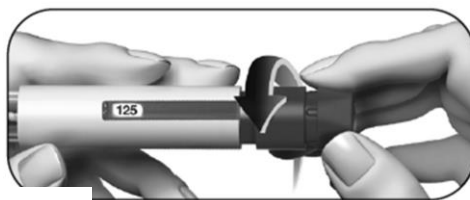
Piezīme. Pildspalvveida pilnšļirce satur 900 SV alfa folitropīna. 900 SV pildspalvveida pilnšļirces maksimālais vienas devas iestatījums ir 450 SV. Mazākais vienas devas iestatījums ir 12,5 SV un devu var palielināt ar 12,5 SV soli.

- 4.1 Pagrieziet devas iestatīšanas pogu līdz Devas kontroles lodziņā parādās paredzētā deva.
 - Piemērs. Ja paredzētā deva ir „150” SV, pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā parādās „150” (22. attēls). Nepareiza zāļu daudzuma injicēšana var ietekmēt Jūsu ārstēšanu.



22. att.

- Pagrieziet devas iestatīšanas pogu **uz priekšu**, lai palielinātu devu (22. attēls)



23. att.

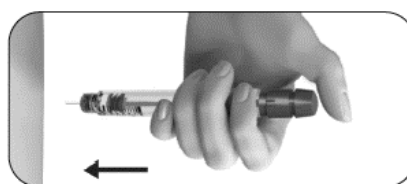
- Jūs varat pagriezt devas iestatīšanas pogu **atpakaļ**, ja pagriežat to tālāk par paredzēto devu (23. attēls).

4.2 Pirms pārejiem uz nākamo darbību, pārbaudiet, vai **Devas kontroles lodziņā** ir attēlota **visa nozīmētā deva**.

5. darbība. Devas injicēšana

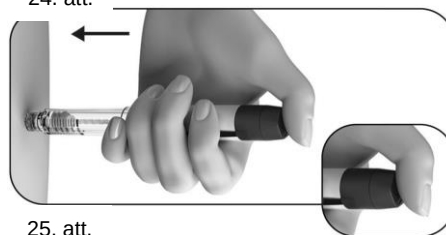
Svarīgi! Injicējiet devu, kā veselības aprūpes sniedzējs Jūs apmācījis.

5.1. Lēnām ieduriet adatu ādā līdz galam (24. attēls).



24. att.

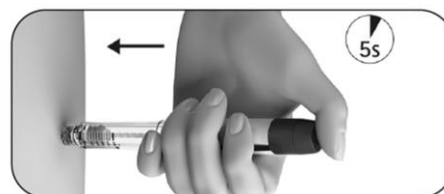
5.2. Novietojiet īkšķi devas iestatīšanas pogas vidū. **Lēnām nospiediet uz leju devas pogu cik tālu iespējams** un turiet to, līdz visa deva ir injicēta (25. attēls).



25. att.

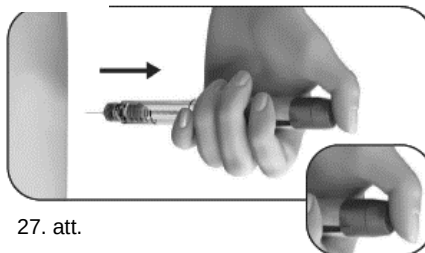
Piezīme. Jo lielāka deva, jo ilgāks laiks būs nepieciešams injicēšanai.

5.3. Turiet devas pogu nospiestu uz leju vismaz 5 sekundes, pirms izvelkat adatu no ādas (26. attēls).



26. att.

- Devas skaitlis, kas attēlots **Devas kontroles lodziņā**, atkal atgriezīsies uz „0”.
- Pēc vismaz 5 sekundēm izvelciet adatu ārā no ādas, **vienlaikus turot nospiestu uz leju devas iestatīšanas pogu** (27. attēls).
- Kad adata ir izvilкта no ādas, atlaidiet devas iestatīšanas pogu.



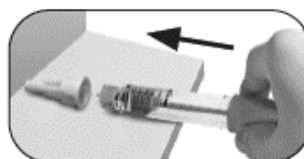
27. att.

Neatlaidiet devas pogu, kamēr adata nav izvilкта no ādas.

6. darbība. Adata noņemšana pēc katras injekcijas

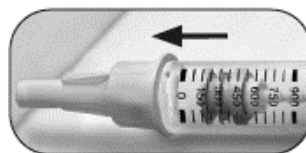
6.1. Novietojiet ārējo adatas vāciņu uz līdzenas virsmas.

6.2. Ar vienu roku stingri turiet GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci un ieslidiniet adatu ārējā adatas vāciņā (28. attēls).

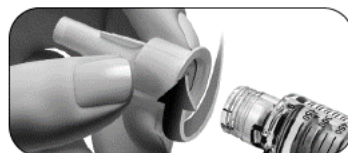


28. att.

- 6.3. Turpiniet spiest adatu, kurai virsū ir vāciņš, pret cietu virsmu, līdz dzirdat klikšķi (29. attēls).
- 6.4. Satveriet ārējo adatas vāciņu un atskrūvējiet adatu, griežot to pretējā virzienā (30. attēls).
- 6.5. Izmetiet izlietoto adatu drošā veidā konteinerā, kas paredzēts aso priekšmetu izmešana (31. attēls). Rīkojieties ar adatu uzmanīgi, lai nesavainotos ar to.



29. att.



30. att.



31. att.

Nelietojiet lietotu adatu vēlreiz un nedodiet to citiem.

7. darbība. Pēc injicēšanas

- 7.1. Pārlicinieties, ka esat ievadījusi visu devu.
 - Pārbaudiet, vai Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0” (32. attēls).

Ja Devas kontroles lodziņā ir attēlota „0”, Jūs esat ievadījusi visu devu.

Ja Devas kontroles lodziņā redzams skaitlis, **kas lielāks par „0”**, tas nozīmē, ka GONAL-f pildspalvveida pilnšļirce ir tukša. Jūs neesat saņēmusi pilnu nozīmēto devu, un Jums jāveic turpmāk norādītā 7.2. darbība.



32. att.

- 7.2. Pabeidziet daļējo injekciju (tikai, ja nepieciešams).

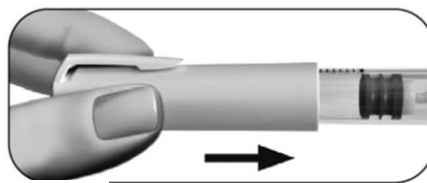
- **Devas kontroles lodziņā** būs attēlots trūkstošais daudzums, kas jāinjicē, lietojot jaunu pildspalvveida pilnšļirci. Parādītajā piemērā trūkstošais daudzums ir „50” SV (33. attēls).
- Lai pabeigtu devu ar otru pildspalvveida pilnšļirci, atkārtojiet 1. līdz 8. darbību.



33. att.

8. darbība. GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces uzglabāšana

- 8.1. Uzlieciet atpakaļ pildspalvveida pilnšļirces vāciņu, lai izvairītos no infekcijas (34. attēls).
- 8.2. Uzglabāiet pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu vāciņu drošā vietā un kā norādīts lietošanas instrukcijā.
- 8.3. Ja pildspalvveida pilnšļirce ir tukša, vaicājiēt veselības aprūpēs sniedzējam, kā to izmest.



34. att.

Neuzglabājiēt pildspalvveida pilnšļirci ar piestiprinātu adatu, jo tas var izraisīt infekciju.

Nelietojiēt GONAL-f pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti, ja tā ir nokritusi, saplaisājusī vai bojāta, jo tas var izraisīt savainojumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi, saziņiēties ar veselības aprūpēs sniedzēju.

GONAL-f pildspalvveida pilnšļirces ārstēšanās dienasgrāmata

1 Ārstēšanas diena numurs	2 Datums	3 Laiks	4 Pildspalvveida pilnšļirces tilpums 900 SV/1,44 ml	5 Nozīmētā deva	6 7 8	
					Devas kontroles lodziņš	
					Injicējamais daudzums	Otrajai injekcijai iestatāmais daudzums
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci
	/	:	900 SV		☐ ja „0”, injekcija izdarīta pilnībā	☐ ja nav „0”, nepieciešama otra injekcija Injicējiet šo daudzumu ar jaunu pildspalvveida pilnšļirci

Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta: {MM/GGGG}.