

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 5,5 mikrograma folitropina alfa*, kar ustreza 75 i.e. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 75 i.e.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (Chinese Hamster Ovary – CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Videz praška: bele, liofilizirane pelete.

Videz vehikla: bistra, brezbarvna raztopina.

pH rekonstituirane raztopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadziranja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščenem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Mesto injiciranja mora biti vsak dan drugo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še boljše z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzorovanju zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se

mora odmerki prilagajati najboljše po 7- do 14-dnevnih intervalih in najboljše v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokonzracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali trombembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola v serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. OHSS se lahko razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistirane reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistirane reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanah zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonistu GnRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednico spodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne ($p < 0,05$).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkimi odmerki folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
metionin
polisorbat 20
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Za takojšnjo in enkratno uporabo po prvem odprtju in rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo GONAL-f je v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Prašek je na voljo v 3 ml vialah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijasto odstranljivo zaporko. 1 ml vehikla za rekonstitucijo je na voljo v 1 ml napolnjenih injekcijskih brizgah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih z 1, s 5 ali z 10 vialami in z 1, s 5 ali z 10 z vehiklom napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo GONAL-f morate pred uporabo rekonstituirati z vehiklom (glejte poglavje „Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel“ v navodilu za uporabo).

Zdravilo GONAL-f se lahko sočasno pripravi z lutropinom alfa in sočasno injicira z eno samo injekcijo. V tem primeru morate najprej rekonstituirati raztopino lutropina alfa in jo nato uporabiti za rekonstitucijo praška zdravila GONAL-f.

Študije so pokazale, da sočasno dajanje z lutropinom alfa ne spreminja značilno aktivnosti, stabilnosti, farmakokinetičnih in farmakodinamičnih značilnosti učinkovin.

Rekonstituirane raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 1050 i.e./ 1,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena večodmerna viala vsebuje 87 mikrogramov folitropina alfa*(kar ustreza 1200 i.e), za dajanje 77 mikrogramov (kar ustreza 1050 i.e.), v 1,75 ml. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (Chinese Hamster Ovary – CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Pomožna snov z znanim učinkom: Rekonstituirana raztopina vsebuje 9,45 mg benzilalkohola na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Videz praška: bele, liofilizirane pelete.

Videz vehikla: bistra, brezbarvna raztopina.

pH rekonstituirane raztopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadziranja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

V naslednji preglednici so navedeni volumni, ki se aplicirajo za zagotovitev predpisanega odmerka:

Odmerek (i.e.)	Volumen, ki ga je treba injicirati (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščnem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistiranje reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f za več odmerkov namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Zaradi lokalnih reakcij na benzilalkohol se isto mesto injiciranja ne sme uporabiti več dni zaporedoma.

Posamične rekonstituirane viala so namenjene za uporabo pri samo enem bolniku.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzoru zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokonzracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali trombembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola v serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih

odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. OHSS se lahko razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistiranе reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistiranе reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Vehikel vsebuje benzilalkohol

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom zdravilo vsebuje 1,23 mg benzilalkohola v vsakem odmerku 75 i.e., kar je enako 9,45 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonist G_nRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednico spodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne ($p < 0,05$).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Pri zajcih sta tako pripravek rekonstituiran z 0,9 % benzilalkoholom kot sam 0,9 % benzilalkohol povzročila rahlo krvavitev in subakutno vnetje po enkratni subkutani injekciji oziroma blago vnetje in degenerativne spremembe po enkratni intramuskularni injekciji.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkim odmerkom folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel

voda za injekcije
benzilalkohol

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rekonstituirana raztopina je stabilna 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo GONAL-f je v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Prašek je na voljo v 3 ml vialah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijsko odstranljivo zaporko. Vehikel za rekonstitucijo je na voljo v 2 ml napolnjenih injekcijskih brizgah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom. Priložene so tudi polipropilenske injekcijske brizge za dajanje zdravila s pritrjeno injekcijsko iglo iz nerjavečega jekla.

Zdravilo je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom za rekonstitucijo in 15 injekcijskih brizg za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v FSH enotah.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo GONAL-f 1050 i.e./ 1,75 ml prašek se mora pred uporabo rekonstituirati z 2 ml priloženega vehikla.

Zdravilo GONAL-f 1050 i.e./ 1,75 ml prašek se ne sme rekonstituirati z nobenim drugim vsebnikom zdravila GONAL-f.

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabiti samo za rekonstitucijo, brizgo je nato treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami. Škatla z zdravilom GONAL-f za večkratno odmerjanje

vsebuje komplet injekcijskih brizg za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah. Alternativno se lahko uporabi 1 ml injekcijsko brizgo, graduirano v mililitrih, z že pritrjeno injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (glejte poglavje „Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel“ v navodilu za uporabo).

Rekonstituirane raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 450 i.e./ 0,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena večodmerna viala vsebuje 44 mikrogramov folitropina alfa*(kar ustreza 600 i.e), za dajanje 33 mikrogramov (kar ustreza 450 i.e.), v 0,75 ml. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (Chinese Hamster Ovary – CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Pomožna snov z znanim učinkom: Rekonstituirana raztopina vsebuje 9,45 mg benzilalkohola na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Videz praška: bele, liofilizirane pelete.

Videz vehikla: bistra, brezbarvna raztopina.

pH rekonstituirane raztopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadzovanja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

V naslednji preglednici so navedeni volumni, ki se aplicirajo za zagotovitev predpisanega odmerka:

Odmerek (i.e.)	Volumen, ki ga je treba injicirati (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščnem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f za več odmerkov namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Zaradi lokalnih reakcij na benzilalkohol se isto mesto injiciranja ne sme uporabiti več dni zaporedoma.

Posamične rekonstituirane viala so namenjene za uporabo pri samo enem bolniku.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzoru zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokoncentracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali trombembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola v serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih

odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. OHSS se lahko razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistiranе reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistiranе reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Vehikel vsebuje benzilalkohol

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom zdravilo vsebuje 1,23 mg benzilalkohola v vsakem odmerku 75 i.e., kar je enako 9,45 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonist G_nRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednico spodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistiranje reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne ($p < 0,05$).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Pri zajcih sta tako pripravek rekonstituiran z 0,9 % benzilalkoholom kot sam 0,9 % benzilalkohol povzročila rahlo krvavitev in subakutno vnetje po enkratni subkutani injekciji oziroma blago vnetje in degenerativne spremembe po enkratni intramuskularni injekciji.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkim odmerkom folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel

voda za injekcije
benzilalkohol

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rekonstituirana raztopina je stabilna 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo GONAL-f je v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje. Prašek je na voljo v 3 ml vialah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijsko odstranljivo zaporko. Vehikel za rekonstitucijo je na voljo v 1 ml napolnjenih injekcijskih brizgah (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom. Priložene so tudi polipropilenske injekcijske brizge za dajanje zdravila s pritrjeno injekcijsko iglo iz nerjavečega jekla.

Zdravilo je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom za rekonstitucijo in 6 injekcijskih brizg za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v FSH enotah.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo GONAL-f 450 i.e./ 0,75 ml prašek se mora pred uporabo rekonstituirati z 1 ml priloženega vehikla.

Zdravilo GONAL-f 450 i.e./ 0,75 ml prašek se ne sme rekonstituirati z nobenim drugim vsebnikom zdravila GONAL-f.

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabiti samo za rekonstitucijo, brizgo je nato treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami. Škatla z zdravilom GONAL-f za večkratno odmerjanje

vsebuje komplet injekcijskih brizg za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah. Alternativno se lahko uporabi 1 ml injekcijsko brizgo, graduirano v mililitrih, z že pritrjeno injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (glejte poglavje „Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel“ v navodilu za uporabo).

Rekonstituirane raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/031

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 150 i.e./0,24 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 150 i.e. (kar ustreza 11 mikrogramom) folitropina alfa* v 0,24 ml raztopine.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Bolnikom je treba dati pravilno število injekcijskih peresnikov za potek zdravljenja in jih naučiti pravih tehnik injiciranja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadziranja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščnem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo, v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Za navodilo o dajanju zdravila z napolnjenim injekcijskim peresnikom glejte poglavje 6.6 in „Navodilo za uporabo“.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih

dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzorovanju zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokoncentracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali tromboembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. Ker se lahko OHSS razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna

nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistirane reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistirane reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonistov GnRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki

je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednicospodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne (p < 0,05).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkimi odmerki folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poloksamer 188,
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po odprtju je zdravilo treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni. Na napolnjeni injekcijski peresnik zdravila GONAL-f naj bolnik zabeleži datum prve uporabe.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, ga je treba zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,24 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom in 4 injekcijskimi iglami, ki se uporabijo z injekcijskim peresnikom za dajanje zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte „Navodilo za uporabo“.

Pred subkutano uporabo in v kolikor je napolnjen injekcijski peresnik shranjen v hladilniku, mora biti napolnjen injekcijski peresnik najmanj 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Injekcijskega peresnika ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali drugih napravah za segrevanje.

Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči najkasneje 28 dni po prvem odprtju.

Zdravilo GONAL-f 150 i.e./0,24 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite takoj po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 300 i.e./0,48 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 300 i.e. (kar ustreza 22 mikrogramom) folitropina alfa* v 0,48 ml raztopine.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Bolnikom je treba dati pravilno število injekcijskih peresnikov za potek zdravljenja in jih naučiti pravih tehnik injiciranja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadziranja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščnem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo, v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Za navodilo o dajanju zdravila z napolnjenim injekcijskim peresnikom glejte poglavje 6.6 in „Navodilo za uporabo“.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih

dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzorovanju zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokoncentracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali tromboembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. Ker se lahko OHSS razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna

nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistirane reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistirane reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonistov GnRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki

je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednicospodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne (p < 0,05).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkimi odmerki folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poloksamer 188,
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po odprtju je zdravilo treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni. Na napolnjeni injekcijski peresnik zdravila GONAL-f naj bolnik zabeleži datum prve uporabe.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, ga je treba zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,48 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom in 8 injekcijskimi iglami, ki se uporabijo z injekcijskim peresnikom za dajanje zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte „Navodilo za uporabo“.

Pred subkutano uporabo in v kolikor je napolnjen injekcijski peresnik shranjen v hladilniku, mora biti napolnjen injekcijski peresnik najmanj 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Injekcijskega peresnika ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali drugih napravah za segrevanje.

Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči najkasneje 28 dni po prvem odprtju.

Zdravilo GONAL-f 300 i.e./0,48 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite takoj po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/033

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 450 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 450 i.e. (kar ustreza 33 mikrogramom) folitropina alfa* v 0,72 ml raztopine.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Bolnikom je treba dati pravilno število injekcijskih peresnikov za potek zdravljenja in jih naučiti pravih tehnik injiciranja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadziranja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevnih injekcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta cikel zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščenem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injekcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injicira 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo, v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Za navodilo o dajanju zdravila z napolnjenim injekcijskim peresnikom glejte poglavje 6.6 in „Navodilo za uporabo“.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih

dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzorovanju zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokoncentracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali trombembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. Ker se lahko OHSS razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna

nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistirane reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistirane reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonistov GnRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki

je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednicospodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne (p < 0,05).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkimi odmerki folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poloksamer 188,
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po odprtju je zdravilo treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni. Na napolnjeni injekcijski peresnik zdravila GONAL-f naj bolnik zabeleži datum prve uporabe.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, ga je treba zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,72 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom in 12 injekcijskimi iglami, ki se uporabijo z injekcijskim peresnikom za dajanje zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte „Navodilo za uporabo“.

Pred subkutano uporabo in v kolikor je napolnjen injekcijski peresnik shranjen v hladilniku, mora biti napolnjen injekcijski peresnik najmanj 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Injekcijskega peresnika ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali drugih napravah za segrevanje.

Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči najkasneje 28 dni po prvem odprtju.

Zdravilo GONAL-f 450 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite takoj po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/034

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 900 i.e./1,44 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 900 i.e. (kar ustreza 66 mikrogramom) folitropina alfa* v 1,44 ml raztopine.

* rekombinantni humani folikle stimulirajoči hormon (r-hFSH), pridobljen iz celic jajčnika kitajskega hrčka (CHO) z uporabo tehnologije rekombinante DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri odraslih ženskah

- Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
- Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART- assisted reproductive technology), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
- Zdravilo GONAL-f je indicirano skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH.

Pri odraslih moških

- Zdravilo GONAL-f je s sočasnim zdravljenjem s humanim horionskim gonadotropinom (hCG) indicirano za stimulacijo spermatogeneze pri moških, ki imajo prirojen ali pridobljen hipogonadotropni hipogonadizem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom GONAL-f se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj plodnosti.

Bolnikom je treba dati pravilno število injekcijskih peresnikov za potek zdravljenja in jih naučiti pravih tehnik injiciranja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila GONAL-f je enak kot za urinarni FSH. Klinična ocena zdravila GONAL-f kaže, da njegovi dnevni odmerki, režim uporabe in postopki nadzovanja zdravljenja ne bi smeli biti drugačni od tistih, ki se trenutno uporabljajo za zdravila z urinarnim FSH. Svetujemo, da se upoštevajo spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki.

Primerjalna klinična preskušanja so pokazala, da potrebuje bolnik v povprečju nižji skupni odmerek in krajše trajanje zdravljenja z zdravilom GONAL-f kot z urinarnim FSH. Zato je primerno, da predpišemo nižji skupni odmerek zdravila GONAL-f kot se običajno uporablja za urinarni FSH, ne samo za optimiranje razvoja foliklov, ampak tudi zato, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželjeno hiperstimulacijo jajčnikov. Glejte poglavje 5.1.

Bioekvivalentnost je dokazana za enake odmerke enoodmerne oblike in večodmerne oblike zdravila GONAL-f.

Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)

Zdravilo GONAL-f se lahko daje kot zaporedje dnevni injkcij. Pri ženskah, ki imajo menstruacijo, se mora zdravljenje začeti v prvih 7 dneh menstrualnega ciklusa.

Režim, ki se običajno uporablja, se začne z odmerkom od 75 do 150 i.e. FSH na dan, in se ga, če je potrebno, povečuje za 37,5 ali 75 i.e. v 7- ali najbolje v 14-dnevnih intervalih, za doseganje zadostnega, a ne pretiranega odziva. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice in se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in/ali merjenjem izločenega estrogena. Maksimalni dnevni odmerek običajno ni večji kot 225 i.e. FSH. Če pri bolnici ni zadovoljivega odziva na zdravljenje po 4 tednih, se mora ta ciklus zdravljenja opustiti, bolnico ponovno oceniti, nato pa bo morda morala ponovno zdravljenje začeti z večjim začetnim odmerkom kot v opuščnem ciklusu.

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injkcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r-hCG) ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG (glejte poglavje 4.4). Ponovno zdravljenje v naslednjem ciklusu se mora začeti z manjšimi odmerki kot v predhodnem ciklusu.

Ženske v postopku stimulacije ovarijev za doseganje razvoja več foliklov pred in vitro oploditvijo ali drugimi tehnikami asistirane reprodukcije

Režim, ki se običajno uporablja za superovulacijo, vključuje dajanje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f na dan, z začetkom na 2. ali 3. dan ciklusa. Zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj (kar se oceni s spremljanjem serumske koncentracije estrogena in/ali ultrazvočnim pregledom), tako da se odmerek prilagaja odzivu bolnice in običajno ni večji od 450 i.e. na dan. Na splošno je zadosten folikularni razvoj v povprečju dosežen do desetega dneva zdravljenja (razpon 5 do 20 dni).

Ena sama injkcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG se injcira 24 do 48 ur po zadnji injkciji zdravila GONAL-f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

Negativna povratna regulacija z agonistom ali antagonistom gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) se danes že običajno uporablja za zaviranje porasta endogenega LH in za kontroliranje toničnih ravni LH. Po protokolu, ki se splošno uporablja, se zdravljenje z zdravilom GONAL-f začne približno 2 tedna po začetku zdravljenja z agonistom in se nadaljuje z dajanjem obeh zdravil, dokler ni dosežen zadosten folikularni razvoj. Na primer, po dvotedenskem zdravljenju z agonistom se prvih 7 dni daje od 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Nato se odmerek prilagodi glede na odziv jajčnikov.

Celokupne izkušnje z IVF kažejo, da je na splošno uspeh zdravljenja v prvih štirih poskusih konstanten, nato pa se postopno zmanjšuje.

Ženske s hudim pomanjkanjem LH in FSH

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH, je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL-f skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) spodbujanje razvoja foliklov, ki mu sledi končno dozorevanje le teh po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL-f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Če je bolnica amenoreična in ima nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

Priporočeni režim se začne s 75 i.e. lutropina alfa na dan skupaj s 75 do 150 i.e. FSH. Zdravljenje mora biti prilagojeno odzivu posamezne bolnice, ki se oceni z merjenjem velikosti folikla z ultrazvokom in estrogenskim odzivom.

Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati, najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e. Sprejemljivo je podaljšanje trajanja stimulacije v kateremkoli ciklusu do 5 tednov.

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r-hCG ali 5000 i.e. do 10 000 i.e. hCG-ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija ali drug postopek medicinsko asistirane reprodukcije glede na presojo zdravnika o posameznem kliničnem primeru.

Podpora lutealne faze je morda potrebna, ker lahko pomanjkanje snovi z luteotropnim učinkom (LH/hCG) po ovulaciji vodi do prezgodnje odpovedi rumenega telesca.

Če pride do pretiranega odziva, se mora zdravljenje prekiniti in opustiti dajanje hCG. Ponovno zdravljenje se mora v naslednjem ciklusu začeti z manjšimi odmerki FSH kot v predhodnem ciklusu (glejte poglavje 4.4).

Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Zdravilo GONAL-f se mora dajati v odmerku 150 i.e., trikrat na teden, sočasno s hCG, najmanj 4 mesece. Če po tem obdobju ni odziva pri bolniku, se lahko zdravljenje s kombinacijo nadaljuje. Sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko za doseganje spermatogeneze potrebno vsaj 18 mesecev.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih. Varnost in učinkovitost zdravila GONAL-f pri starejših bolnikih nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter

Varnost, učinkovitost in farmakokinetika zdravila GONAL-f pri bolnikih z ledvično ali jetno okvaro niso bili dokazani.

Pediatrična populacija

Zdravilo GONAL-f ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo GONAL-f je namenjeno subkutani uporabi. Injekcijo je treba dajati vsak dan ob istem času.

Injiciranje prve injekcije zdravila GONAL-f se mora izvesti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Sami si lahko dajejo zdravilo GONAL-f samo bolniki, ki so dobro motivirani, ustrezno poučeni in imajo dostop do strokovnega nasveta.

Ker je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom namenjeno dajanju več injekcij, mora dobiti bolnik jasna navodila za uporabo, v izogib napačni uporabi večodmerne oblike zdravila.

Za navodilo o dajanju zdravila z napolnjenim injekcijskim peresnikom glejte poglavje 6.6 in „Navodilo za uporabo“.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- tumorji hipotalamusa ali hipofize
- povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, ki niso povezane s policistično boleznijo jajčnikov in so neznanega izvora
- ginekološka krvavitev neznanega izvora
- rak na jajčniku, maternici ali dojkah

Zdravila GONAL-f ne smete uporabljati, kadar ni mogoče doseči učinkovitega odziva, kot je npr.:

- primarna odpoved jajčnikov
- malformacije spolnih organov, ki niso združljive z nosečnostjo
- fibroidni tumorji maternice, ki niso združljivi z nosečnostjo
- primarna insuficienca testisov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Zdravilo GONAL-f je močna gonadotropna učinkovina, ki lahko povzroči blage do hude neželene reakcije in jo zato smejo uporabljati samo zdravniki, ki dobro poznajo težave neplodnosti in njihovo obvladovanje.

Zdravljenje z gonadotropinom zahteva od zdravnika in ostalega zdravstvenega osebja določen čas, kakor tudi razpoložljivost ustrezne opreme za nadzorovanje zdravljenja. Pri ženskah je za varno in učinkovito uporabo zdravila GONAL-f potrebno redno nadzorovanje odziva jajčnikov z ultrazvokom ali še bolje z ultrazvokom v kombinaciji z merjenjem serumskih ravni estradiola. Razpon odziva na zdravljenje s FSH se lahko med bolniki razlikuje, pri nekaterih bolnikih je odziv na FSH zelo majhen in pri drugih pretiran. Tako pri moških kot pri ženskah se mora uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek glede na namen zdravljenja.

Porfirija

Bolnike s porfirijo ali s porfirijo v družinski anamnezi moramo med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f skrbno nadzorovati. Poslabšanje ali prvi pojav porfirije lahko zahteva prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje žensk

Pred začetkom zdravljenja se mora primerno oceniti neplodnost para ter ovrednotiti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Bolnike je treba še posebej pregledati na hipotiroidizem, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo ter jih ustrezno specifično zdraviti.

Pri bolnicah v postopku stimulacije folikularne rasti, bodisi kot zdravljenje anovulacijske neplodnosti ali v postopkih ART, se lahko povečajo jajčniki ali se razvije hiperstimulacija. Pogostnost takih

dogodkov se zmanjša na minimum ob upoštevanju priporočenega odmerka in režima dajanja zdravila GONAL-f ter ob skrbnem nadzorovanju zdravljenja. Za pravilno interpretacijo kazalcev folikularnega razvoja in dozorevanja mora imeti zdravnik izkušnje na področju interpretacije tovrstnih testov.

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da se poveča občutljivost jajčnikov za zdravilo GONAL-f, kadar se uporablja skupaj z lutropinom alfa. Če se presodi, da je povečanje odmerka FSH primerno, se mora odmerek prilagajati najbolje po 7- do 14-dnevnih intervalih in najbolje v korakih po 37,5 do 75 i.e.

Direktna primerjava med zdravilom GONAL-f/LH in humanim menopavzalnim gonadotropinom (hMG) ni bila izvedena. Primerjava z dosedanjimi podatki nakazuje, da je delež ovulacij doseženih z zdravilom GONAL-f/LH podoben tistemu, ki ga dosežemo s hMG.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Določena stopnja povečanja jajčnikov je pričakovan učinek nadzorovane stimulacije jajčnikov. Pogosteje nastopi pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov in običajno izzveni brez zdravljenja.

Za razliko od povečanja jajčnikov brez zapletov je OHSS zdravstveno stanje, ki se lahko izrazi z naraščajočo stopnjo resnosti. Obsega izrazito povečanje jajčnikov, visoko raven spolnih steroidnih hormonov in povečano prepustnostjo žil, kar lahko rezultira v nabiranju tekočine v trebušni votlini, plevralni votlini in redko v perikardialni votlini.

V hudih primerih OHSS lahko opazimo naslednje znake: bolečine v trebuhu, povečanje trebuha, hudo povečanje jajčnikov, pridobivanje telesne mase, dispneo, oligurijo in gastrointestinalne znake vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko. Klinična ocena lahko razkrije hipovolemijo, hemokonzracijo, elektrolitsko neravnovesje, ascites, hemoperitonej, plevralni izliv, hidrotoraks ali akutno respiratorno stisko. Pri hudem OHSS je lahko zelo redek zaplet tudi torzija jajčnikov ali tromboembolični dogodki kot so pljučni embolizem, ishemični cerebrovaskularni insult ali miokardni infarkt.

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo mladost, pusto telesno maso, sindrom policističnih jajčnikov, velike odmerke eksogenih gonadotropinov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu in predhodne epizode OHSS, veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov in veliko število oocitov, pridobljenih v postopkih asistirane reprodukcije (ART).

Upoštevanje priporočenega odmerka zdravila GONAL-f in režima uporabe lahko zmanjšata tveganje hiperstimulacije jajčnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Za zgodnje odkrivanje dejavnikov tveganja se priporoča nadzor stimulacije ciklusov z ultrazvokom in merjenjem estradiola.

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola serumu > 5500 pg/ml ali $> 20\ 200$ pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. Ker se lahko OHSS razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

Pri ART lahko aspiracija vseh foliklov pred ovulacijo zmanjša pojavnost hiperstimulacije.

Blag do zmeren OHSS običajno izzveni spontano. Če se pojavi hud OHSS, je priporočljivo zdravljenje z gonadotropinom ukiniti, v kolikor še traja, in bolnico sprejeti v bolnišnico in začeti ustrezno zdravljenje OHSS.

Večplodna nosečnost

Pri bolnicah v postopku indukcije ovulacije je pogostnost večplodne nosečnosti, v primerjavi z naravno zanositvijo, povečana. Večino večplodnih zanositev predstavljajo dvojčki. Večplodna

nosečnost, zlasti visokega reda, pomeni povečano tveganje za neželen perinatalni izid in neželen izid za mater.

Za zmanjšanje tveganja večplodne nosečnosti se priporoča skrbno spremljanje ovarijskega odziva.

Tveganje večplodne nosečnosti po uporabi tehnik asistirane reprodukcije je v glavnem povezano s številom vsajenih embrijev, njihovo kakovostjo in starostjo bolnice.

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolnice seznanjene s potencialnim tveganjem večplodnih porodov.

Izguba nosečnosti

Izguba nosečnosti zaradi spontanega splava ali abortusa je pri bolnicah, ki so vključene v postopke stimulacije folikularne rasti za indukcijo ovarijev ali tehnike asistirane reprodukcije, višja kot pri normalni zanositvi.

Zunajmaternična nosečnost

Pri ženskah z boleznijo jajcevodov v anamnezi obstaja tveganje zunajmaternične nosečnosti, ne glede na to ali pride do zanositve spontano ali z zdravljenjem neplodnosti. Poročali so o višji prevalenci zunajmaternične nosečnosti po ART kot pri splošni populaciji.

Novotvorbe reprodukcijskega sistema

Pri ženskah, ki so bile vključene v več režimov zdravljenja neplodnosti, so poročali o novotvorbah na jajčnikih in drugih delih reprodukcijskega sistema, tako benignih kot malignih. Ni pa še ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini povečuje tveganje za tovrstne tumorje pri neplodnih ženskah.

Prirojene malformacije

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah. To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

Trombembolični dogodki

Pri ženskah z nedavnimi ali potekajočimi trombemboličnimi boleznimi ali pri ženskah s splošno znanimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke, kot so osebna ali družinska anamneza, lahko zdravljenje z gonadotropini še poveča tveganje za poslabšanje ali pojav teh dogodkov. Pri teh ženskah je treba pretehtati koristi uporabe gonadotropinov glede na tveganje. Vendar pa moramo upoštevati, da nosečnost sama kot tudi OHSS prinašata povečano tveganje za trombembolične dogodke.

Zdravljenje moških

Povišane vrednosti endogenega FSH kažejo na primarno odpoved testisov. Takšni bolniki se na zdravljenje z zdravilom GONAL-f/hCG ne odzivajo. Zdravila GONAL-f se ne sme uporabiti, če ni mogoče doseči učinkovitega odziva.

Kot del ocenjevanja odziva se priporoča analiza semenske tekočine 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja.

Vsebnost natrija

Zdravilo GONAL-f vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za stimulacijo ovulacije (npr. hCG, klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv, medtem ko sočasna uporaba agonista ali antagonistov GnRH za sprožitev desenzitizacije hipofize lahko poveča odmerek zdravila GONAL-f, ki

je potreben za doseg ustreznega odziva jajčnikov. Med zdravljenjem z zdravilom GONAL-f niso poročali o drugih klinično pomembnih interakcijah z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za uporabo zdravila GONAL-f med nosečnostjo ni indikacij. Podatki omejenega števila izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) ne kažejo na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost folitropina alfa.

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3). Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL-f.

Dojenje

Zdravilo GONAL-f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

Zdravilo GONAL-f je indicirano za uporabo pri neplodnosti (glejte poglavje 4.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo GONAL-f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so glavobol, ciste jajčnikov ali lokalne reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja).

Pogosto so poročali o blagem ali zmernem sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki ga je treba obravnavati kot tveganje, značilno za postopek stimulacije. Hud OHSS je občasen (glejte poglavje 4.4).

Trombembolizem se lahko pojavi zelo redko (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$).

Zdravljenje žensk

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Žilne bolezni

Zelo redki: trombembolizem (tako v povezavi z OHSS in nepovezano z njim)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, abdominalna distenzija, nelagodje v trebuhu, navzea, bruhanje, driska

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

Pogosti: blag do zmeren OHSS (vključno s povezanimi simptomi)

Občasni: hud OHSS (vključno s povezanimi simptomi) (glejte poglavje 4.4)

Redki: zapleti pri resnem OHSS

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Zdravljenje moških

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: blage do hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in šokom

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: akne

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti: ginekomastija, varikokela

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečina, eritem, hematoma, oteklina in/ali razdraženost na mestu injiciranja)

Preiskave

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani, vendar pa obstaja možnost, da se pojavi OHSS (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, gonadotropni hormoni, oznaka ATC: G03GA05.

Mehanizem delovanja

Kot odgovor na GnRH se iz sprednjega režnja hipofize izločata folikle stimulirajoči hormon (FSH) in luteinizirajoči hormon (LH), ki imata komplementarno vlogo pri razvoju foliklov in pri ovulaciji. FSH spodbuja razvoj jajčnih foliklov, medtem ko LH deluje na razvoj foliklov in njihovo zorenje ter steroidogenezo.

Farmakodinamični učinki

Po dajanju r-hFSH se ravni inhibina in estradiola (E2) zviša, kar posledično sproži razvoj foliklov. Zvišanje ravni inhibina v serumu je hitro in se lahko opazi že tretji dan dajanja r-hFSH, medtem ko zviševanje ravni E2 traja dlje in se lahko opazi šele od četrtega dne zdravljenja dalje. Skupno število foliklov se začne povečevati približno po 4. do 5. dnevu dnevnega odmerjanja r-hFSH, največji učinek pa je, odvisno od odziva bolnice, dosežen po približno 10 dnevih od začetka dajanja r-hFSH.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

V kliničnih preskušanjih so določili bolnice s hudim pomanjkanjem FSH in LH na podlagi serumske ravni endogenega LH < 1,2 i.e./l, izmerjene v centralnem laboratoriju. Vendar pa je treba upoštevati, da so razlike med rezultati meritev LH, ki so izvedene v različnih laboratorijih.

V kliničnih preskušanjih so primerjali r-hFSH (folitropin alfa) in urinarni FSH pri ART (glejte preglednicospodaj) ter pri indukciji ovulacije. Zdravilo GONAL-f je bilo glede na nižji skupni odmerek in krajše obdobje zdravljenja, potrebno za doseg dozorevanja foliklov, bolj učinkovito kot urinarni FSH.

Pri ART je zdravilo GONAL-f pri nižjem skupnem odmerku in krajšem obdobju zdravljenja glede na urinarni FSH povzročilo večje število pridobljenih oocitov kot urinarni FSH.

Preglednica: Zaključki preskušanja GF 8407 (randomizirano preskušanje z vzporednima skupinama pri katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila GONAL-f z urinarnim FSH pri postopkih asistirane reprodukcije)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Število pridobljenih oocitov	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Število dni, potrebnih za stimulacijo s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Skupni odmerek potrebnega FSH (število ampul FSH 75 i.e.)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba po povečanju odmerka (%)	56,2	85,3

Razlike med obema skupinama so bile po vseh navedenih merilih statistično značilne (p < 0,05).

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

Pri moških s pomanjkanjem FSH sproži vsaj 4-mesečno dajanje zdravila GONAL-f skupaj s hCG-jem spermatogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasnem dajanju folitropina alfa in lutropina alfa ni farmakokinetičnih interakcij.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom 14 do 17 ur. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je v razponu od 9 do 11 l.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 66 %, navidezni končni razpolovni čas pa je v razponu od 24 do 59 ur. Sorazmernost odmerka po subkutani aplikaciji je bila dokazana do 900 i.e. Po večkratnem dajanju, doseže folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh.

Izločanje

Skupni očistek je 0,6 l/h in približno 12 % odmerka folitropina alfa se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen že omenjenega v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

O okvarah plodnosti so poročali pri podganah, ki so bile izpostavljene farmakološkimi odmerki folitropina alfa (≥ 40 i.e./kg/dan) skozi daljše obdobje, in sicer v obliki zmanjšane plodnosti.

V visokih odmerkih (≥ 5 i.e./kg/dan) je folitropin alfa povzročil zmanjšanje števila živih zarodkov brez teratogenega učinka in distocijo, podobno tisti, ki je bila opažena pri urinarnem menopavznem gonadotropinu (hMG). Vendar pa imajo ti podatki le omejen klinični pomen, ker zdravilo GONAL-f ni indicirano v nosečnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

poloksamer 188,
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosforjeva (V) kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Po odprtju je zdravilo treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni. Na napolnjeni injekcijski peresnik zdravila GONAL-f naj bolnik zabeleži datum prve uporabe.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, ga je treba zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,44 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom in 20 injekcijskimi iglami, ki se uporabijo z injekcijskim peresnikom za dajanje zdravila.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte „Navodilo za uporabo“.

Pred subkutano uporabo in v kolikor je napolnjen injekcijski peresnik shranjen v hladilniku, mora biti napolnjen injekcijski peresnik najmanj 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi, da zdravilo doseže sobno temperaturo. Injekcijskega peresnika ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali drugih napravah za segrevanje.

Raztopine ne smete uporabiti, če vsebuje delce ali ni bistra.

Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči najkasneje 28 dni po prvem odprtju.

Zdravilo GONAL-f 900 i.e./1,44 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite takoj po injiciranju.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/95/001/035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995
Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Merck Serono S.A.
Succursale d' Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Švica

ali

Merck S.L.
C/ Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Španija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

GONAL-f 75 i.e., ŠKATLA Z 1, 5, 10 VIALAMI PRAŠKA IN 1, 5, 10 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA

GONAL-f 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5,5 mikrograma folitropina alfa, kar ustreza 75 i.e. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 75 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbit 20, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml vehikla

5 vial s praškom za raztopino za injiciranje
5 napoljenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

10 vial s praškom za raztopino za injiciranje
10 napoljenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/025 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom

EU/1/95/001/026 5 vial s praškom za raztopino za injiciranje
5 napoljenih injekcijskih brizg z vehiklom

EU/1/95/001/027 10 vial s praškom za raztopino za injiciranje
10 napoljenih injekcijskih brizg z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Lot vehikla

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 75 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

GONAL-F 75 I.E., NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 75 i.e. prašek za raztopino za injiciranje
folitropin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

75 i.e.

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

GONAL-f 75 I.E., NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za prašek za raztopino za injiciranje zdravila GONAL-f
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**GONAL-F 1050 I.E./1,75 ML, ŠKATLA Z 1 VIALO PRAŠKA IN 1 NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO Z VEHIKLOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 1050 i.e./1,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 87 mikrogramov folitropina alfa, kar ustreza 1200 i.e. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).
Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla
15 injekcijskih brizg za enkratno uporabo za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za večkratno injiciranje.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Priložen vehikel v napoljnjeni injekcijski brizgi se sme uporabljati samo za rekonstitucijo.
Rekonstituirana viala se sme uporabiti samo za enega bolnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po 28 dneh zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/021 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom
15 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Lot vehikla

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 1050 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-F 1050 I.E./1,75 ML, NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 1050 i.e. /1,75 ml prašek za raztopino za injiciranje
folitropin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

6. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1200 i.e./vialo

7. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-F 1050 I.E./1,75 ML, NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za uporabo z zdravilom GONAL-f 1050 i.e./1,75 ml
voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, ŠKATLA Z 1 VIALO PRAŠKA IN 1 NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO Z VEHIKLOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 450 i.e./0,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 44 mikrogramov folitropina alfa, kar ustreza 600 i.e. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).
Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml vehikla
6 injekcijskih brizg za enkratno uporabo za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za večkratno injiciranje.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Priložen vehikel v napoljnjeni injekcijski brizgi se sme uporabljati samo za rekonstitucijo.
Rekonstituirana viala se sme uporabiti samo za enega bolnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po 28 dneh zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/031 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom
6 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot
Lot vehikla

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 450 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-F 450 I.E./0,75 ML, NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 450 i.e. /0,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
folitropin alfa
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

6. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

600 i.e./vialo

7. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-F 450 I.E./0,75 ML, NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za uporabo z zdravilom GONAL-f 450 i.e./0,75 ml
voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-f 150 I.E./0,24 ML, ŠKATLA Z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 150 i.e./0,24 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 150 i.e. (kar ustreza 11 mikrogramom)
folitropina alfa v 0,24 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik
4 injekcijske igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju je treba zdravilo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/036 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
4 injekcijske igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 150 i.e./0,24 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

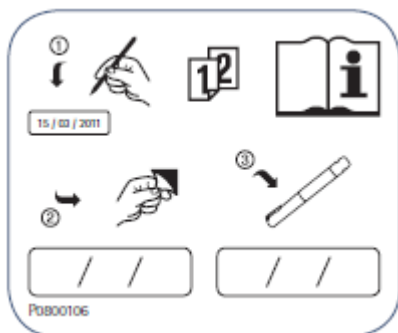
18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

GONAL-f 150 I.E./0,24 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA

Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 150 I.E./0,24 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 150 i.e./0,24 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 i.e./0,24 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-f 300 I.E./0,48 ML, ŠKATLA Z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 300 i.e./0,48 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 300 i.e. (kar ustreza 22 mikrogramom)
folitropina alfa v 0,48 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik
8 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju je treba zdravilo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/033 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
8 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 300 i.e./0,48 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

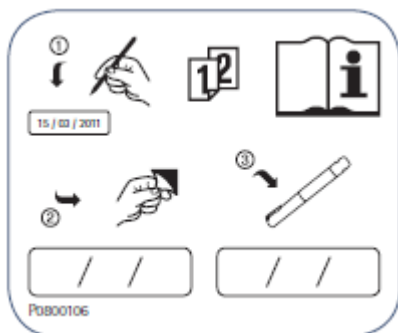
18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

GONAL-f 300 I.E./0,48 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA

Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 300 I.E./0,48 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 300 i.e./0,48 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

300 i.e./0,48 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-F 450 I.E./0,72 ML, ŠKATLA Z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 450 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 450 i.e. (kar ustreza 33 mikrogramom)
folitropina alfa v 0,72 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik
12 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju je treba zdravilo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/034 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
12 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 450 i.e./0,72 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

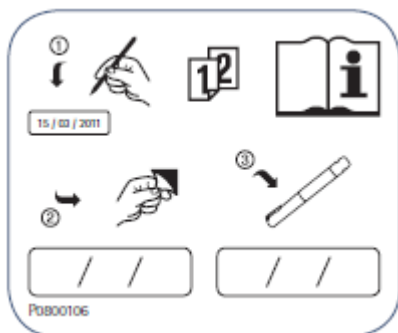
18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

GONAL-F 450 I.E./0,72 ML, INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA

Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 450 I.E./0,72 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 450 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

450 i.e./0,72 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-f 900 I.E./1,44 ML, ŠKATLA Z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM****1. IME ZDRAVILA**

GONAL-f 900 i.e./1,44 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik vsebuje 900 i.e. (kar ustreza 66 mikrogramom)
folitropina alfa v 1,44 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik
20 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju je treba zdravilo shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/035 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
20 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal-f 900 i.e./1,44 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

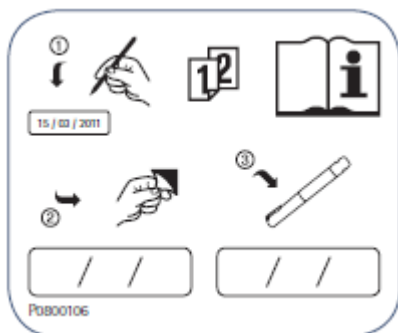
18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

GONAL F 900 I.E./1,44 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA

Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 900 I.E./1,44 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL-f 900 i.e./1,44 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
folitropin alfa
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

900 i.e./1,44 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

GONAL-f 75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

Zdravilo GONAL-f vsebuje učinkovino, ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsako vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruhate ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in pri vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinajo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Gonal-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano).
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se injicira zdravilo GONAL-f, preden si ga boste lahko injicirali sami.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte napotke na koncu tega navodila, imenovane "Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop zelenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do zelenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f, kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Zdravilo morate injicirati takoj po pripravi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravila GONAL-f se ne sme dajati v obliki mešanice z drugimi zdravili v isti injekciji, razen z lutropinom alfa. Študije so pokazale, da se ti dve zdravili lahko mešata in injicirata skupaj, ker to ne vpliva na nobeno od teh dveh zdravil.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- Ena viala vsebuje 5,5 mikrograma folitropina alfa.
- Po pripravi končne raztopine za injiciranje je v enem mililitru raztopine 75 i.e. (5,5 mikrograma) folitropina alfa.
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbit 20 ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.
- Vehikel je voda za injekcije.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- Zdravilo GONAL-f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
- Prašek je v obliki belih pelet v stekleni viali.
- Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina v napolnjeni injekcijski brizgi po 1 ml.
- Zdravilo GONAL-f je na voljo v pakiranjih z 1, s 5, z 10 vialami s praškom in ustreznim številom napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRIPRAVA IN UPORABA ZDRAVILA GONAL-f PRAŠEK IN VEHIKEL

- V tem poglavju najdete navodila za pripravo in uporabo zdravila GONAL-f prašek in vehikel.
- Preden začnete s pripravo, najprej v celoti preberite spodnja navodila.
- Zdravilo si injicirajte vsak dan ob istem času.

1. Umijte si roke in poiščite čisto površino

- Pomembno je, da so vaše roke in predmeti, ki jih uporabljate, kolikor je le mogoče čisti.
- Primerna površina je čista miza ali kuhinjska površina.

2. Pripravite in razvrstite vse kar potrebujete:

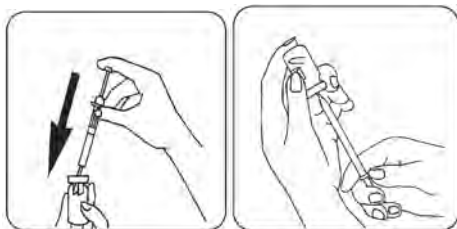
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (bistra tekočina)
- 1 vialo z zdravilom GONAL-f (bel prašek)
- 1 injekcijska igla za pripravo
- 1 fina injekcijska igla za injiciranje pod kožo

Ni priloženo v pakiranju:

- 2 alkoholni blazinici
- 1 posoda za ostre predmete

3. Priprava raztopine

- Odstranite zaščitno zaporko z vialo s praškom in z napolnjene injekcijske brizge z vehiklom.
- Pritrdite iglo za pripravo na napolnjeno injekcijsko brizgo, vstavite jo v vialo s praškom in počasi injicirajte ves vehikel. Rahlo zavrtinčite, ne da bi odstranili injekcijsko brizgo. Ne stresajte.
- Preverite, ali je nastala raztopina bistra in ne vsebuje delcev.
- Obrnite vialo navpično navzdol in s potegom bata nežno izvlecite vso raztopino nazaj v injekcijsko brizgo.
- Brizgo odstranite iz vialo in jo previdno odložite. Igle se ne dotikajte in pazite, da se tudi igla ne dotakne nobene površine.



(Če vam je zdravnik predpisal več kot eno vialo zdravila GONAL-f, počasi ponovno injicirajte raztopino v drugo vialo s praškom, dokler v raztopini ne raztopite predpisanega števila vial s praškom. Če vam je zdravnik predpisal lutropin alfa poleg zdravila GONAL-f, lahko zmešate obe zdravili, kar je alternativa injiciranju vsakega zdravila posebej. Po raztapljanju praška lutropina alfa izvlecite raztopino nazaj v injekcijsko brizgo in jo ponovno injicirajte v vialo s praškom zdravila GONAL-f. Ko se prašek raztopi, izvlecite raztopino nazaj v injekcijsko brizgo. Preglejte raztopino na prisotnost delcev in če ni bistra, je ne smete uporabiti. Do tri vsebnike s praškom lahko raztopite v 1 ml vehikla.)

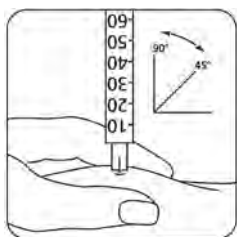
4. Priprava brizge za injiciranje

- Zamenjajte iglo s fino iglo za injiciranje.
- Odstranite morebitne zračne mehurčke: če vidite mehurčke zraka v injekcijski brizgi, jo primite tako, da je igla usmerjena navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Potiskajte bat dokler zračni mehurčki ne izginejo.



5. Injiciranje odmerka

- Takoj injicirajte raztopino: Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta vam že svetovala, kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja.
- S krožnimi gibi očistite kožo na izbranem mestu z alkoholno blazinico.
- Močno stisnite kožo skupaj in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°.
- Z nežnim pritiskanjem na bat injicirajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino.
- Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi očistite kožo z alkoholno blazinico.



6. Po injiciranju

Odstranite vse uporabljene predmete: Ko ste zaključili z injiciranjem, takoj varno zavržite vse injekcijske igle in prazne steklene vsebnike, najbolje v posodo za ostre predmete. Vso neuporabljeno raztopino morate zavržiti.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 1050 i.e./1,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

Zdravilo GONAL-f vsebuje učinkovino, ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsako vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in pri vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Ko ga pripravite s priloženim vehiklom, zdravilo vsebuje 1,23 mg benzilalkohola v vsakem odmerku 75 i.e., kar je enako 9,45 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Gonal-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Pripravljeni raztopini lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se injicira zdravilo GONAL-f, preden si ga boste lahko injicirali sami.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte napotke na koncu tega navodila, imenovane "Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.), in odražajo velikost injekcijskih brizg, ki so priložene v pakiranju za dajanje zdravila.

Če uporabite drugo injekcijsko brizgo, ki namesto enot i.e. kaže mililitre (ml), lahko pravilno količino za injiciranje v ml razberete iz naslednje preglednice:

Odmerek za injiciranje (i.e.)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop želenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do želenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f, kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaji, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali ali škatlji poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Pripravljeno raztopino lahko shranjujete največ 28 dni.

- Na vialo z zdravilom GONAL-f zabeležite datum, ko ste raztopino pripravili.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabite raztopine zdravila GONAL-f, ki po 28 dneh ostane v viali.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravila GONAL-f 1050 i.e./1,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

Zdravila GONAL-f 1050 i.e./1,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi vsebniki zdravila GONAL-f v isti viali ali brizgi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- Ena viala vsebuje 1200 i.e. folitropina alfa.
- Po rekonstituciji je v 1,75 ml raztopine 1050 i.e. (77 mikrogramov) folitropina alfa, kar pomeni, da je v enem mililitru raztopine 600 i.e. (44 mikrogramov).
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.
- Vehikel vsebuje vodo za injekcije in benzilalkohol.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- GONAL-f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
- Prašek je v obliki belih pelet v večodmerni stekleni viali.
- Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina, v napolnjeni injekcijski brizgi po 2 ml.
- Zdravilo GONAL-f je na voljo v pakiranju z 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in 15 injekcijskimi brizgami za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v mednarodnih enotah (i.e. FSH).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRIPRAVA IN UPORABA ZDRAVILA GONAL-f PRAŠEK IN VEHIKEL

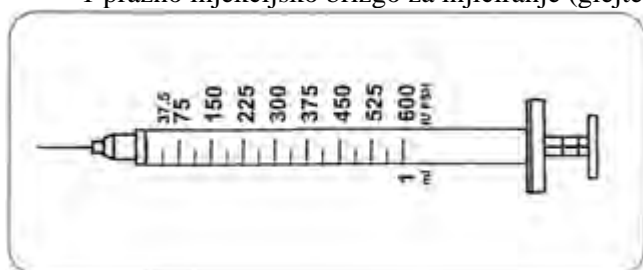
- V tem poglavju najdete navodila za pripravo in uporabo zdravila GONAL-f prašek in vehikel.
- Preden začnete s pripravo, najprej v celoti preberite spodnja navodila.
- Zdravilo si injicirajte vsak dan ob istem času.

1. Umijte si roke in poiščite čisto površino

- Pomembno je, da so vaše roke in predmeti, ki jih uporabljate, kolikor je le mogoče čisti.
- Primerna površina je čista miza ali kuhinjska površina.

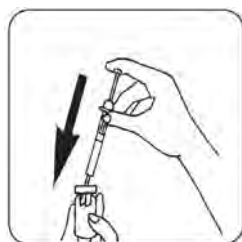
2. Pripravite in razvrstite vse kar potrebujete:

- 2 alkoholni blazinici
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (bistra tekočina)
- 1 vialo z zdravilom GONAL-f (bel prašek)
- 1 prazno injekcijsko brizgo za injiciranje (glejte sliko spodaj)



3. Priprava raztopine

- Odstranite zaščitno zaporko z vialo s praškom in z napolnjene injekcijske brizge.
- Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo, vstavite iglo v vialo s praškom in počasi injicirajte ves vehikel v vialo, ki vsebuje prašek.
- Brizgo odstranite iz vialo in jo zavržite (znova natakните zaščitno zaporko, da preprečite poškodbe).
- Viala vsebuje več odmerkov zdravila GONAL-f. Hraniti jo morate več dni in vsak dan odvzeti samo predpisani odmerek.



4. Priprava brizge za injiciranje

- Rahlo obračajte vialo zdravila GONAL-f, pripravljeno v 3. koraku, in je ne stresajte. Preverite ali je raztopina bistra in ne vsebuje delcev.
- Vzemite brizgo za injiciranje in jo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete do pravega odmerka v mednarodnih enotah (i.e. FSH).
- Vstavite iglo v vialo, vialo obrnite navpično navzdol in vanjo injicirajte zrak.

- Izvlecite predpisani odmerek zdravila GONAL-f v brizgo za dajanje tako, da bat potegnete do pravega odmerka v i.e. FSH.



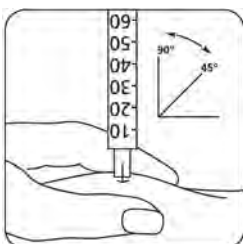
5. Odstranjevanje zračnih mehurčkov

- Če vidite mehurčke zraka v injekcijski brizgi, jo primite tako, da je igla usmerjena navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Potiskajte bat, dokler zračni mehurčki ne izginejo.



6. Injiciranje odmerka

- Takoj injicirajte raztopino: Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta vam že svetovala, kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja.
- S krožnimi gibi očistite kožo na izbranem mestu z alkoholno blazinico.
- Čvrsto stisnite kožo skupaj in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°.
- Z nežnim pritiskanjem na bat injicirajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino.
- Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi očistite kožo z alkoholno blazinico.



7. Po injiciranju

- Ko ste zaključili z injiciranjem, takoj varno zavržite uporabljene injekcijske brizge, najbolje v posodo za ostre predmete.
- Stekleno vialo s pripravljeno raztopino shranite na varnem. Morda jo boste ponovno potrebovali. Pripravljena raztopina je samo za vašo uporabo in se ne sme injicirati drugim bolnikom.

- Za sledeća injiciranja pripravljene raztopine zdravila GONAL-f ponovite korake od točke 4 do 7.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 450 i.e./0,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

Zdravilo GONAL-f vsebuje učinkovino, ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsako vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in pri vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Ko ga pripravite s priloženim vehiklom, zdravilo vsebuje 1,23 mg benzilalkohola v vsakem odmerku 75 i.e., kar je enako 9,45 mg/ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Gonal-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Pripravljeni raztopini lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se injicira zdravilo GONAL-f, preden si ga boste lahko injicirali sami.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte napotke na koncu tega navodila, imenovane "Priprava in uporaba zdravila GONAL-f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.), in odražajo velikost injekcijskih brizg, ki so priložene v pakiranju za dajanje zdravila.

Če uporabite drugo injekcijsko brizgo, ki namesto enot i.e. kaže mililitre (ml), lahko pravilno količino za injiciranje v ml razberete iz naslednje preglednice:

Odmerek za injiciranje (i.e.)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop želenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonist gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do želenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f, kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali ali škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Pripravljeno raztopino lahko shranjujete največ 28 dni.

- Na vialo z zdravilom GONAL-f zabeležite datum, ko ste raztopino pripravili.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabite raztopine zdravila GONAL-f, ki po 28 dneh ostane v viali.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Zdravila GONAL-f 450 i.e./0,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

Zdravila GONAL-f 450 i.e./0,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi vsebniki zdravila GONAL-f v isti viali ali brizgi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- Ena viala vsebuje 600 i.e. folitropina alfa.
- Po rekonstituciji je v 0,75 ml raztopine 450 i.e. (33 mikrogramov) folitropina alfa, kar pomeni, da je v enem mililitru raztopine 600 i.e. (44 mikrogramov).
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH.
- Vehikel vsebuje vodo za injekcije in benzilalkohol.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- GONAL-f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
- Prašek je v obliki belih pelet v večodmerni stekleni viali.
- Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina, v napolnjeni injekcijski brizgi po 1 ml.
- Zdravilo GONAL-f je na voljo v pakiranju z 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in 6 injekcijskimi brizgami za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v mednarodnih enotah (i.e. FSH).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRIPRAVA IN UPORABA ZDRAVILA GONAL-f PRAŠEK IN VEHIKEL

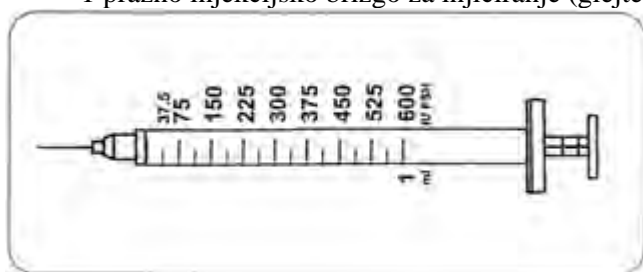
- V tem poglavju najdete navodila za pripravo in uporabo zdravila GONAL-f prašek in vehikel.
- Preden začnete s pripravo, najprej v celoti preberite spodnja navodila.
- Zdravilo si injicirajte vsak dan ob istem času.

1. Umijte si roke in poiščite čisto površino

- Pomembno je, da so vaše roke in predmeti, ki jih uporabljate, kolikor je le mogoče čisti.
- Primerna površina je čista miza ali kuhinjska površina.

2. Pripravite in razvrstite vse kar potrebujete:

- 2 alkoholni blazinici
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (bistra tekočina)
- 1 vialo z zdravilom GONAL-f (bel prašek)
- 1 prazno injekcijsko brizgo za injiciranje (glejte sliko spodaj)



3. Priprava raztopine

- Odstranite zaščitno zaporko z vialo s praškom in z napolnjene injekcijske brizge.
- Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo, vstavite iglo v vialo s praškom in počasi injicirajte ves vehikel v vialo, ki vsebuje prašek.
- Brizgo odstranite iz vialo in jo zavržite (znova natakните zaščitno zaporko, da preprečite poškodbe).
- Viala vsebuje več odmerkov zdravila GONAL-f. Hraniti jo morate več dni in vsak dan odvzeti samo predpisani odmerek.



4. Priprava brizge za injiciranje

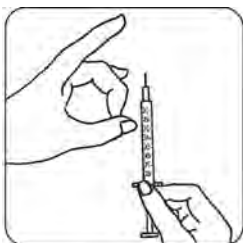
- Rahlo obračajte vialo zdravila GONAL-f, pripravljeno v 3. koraku, in je ne stresajte. Preverite ali je raztopina bistra in ne vsebuje delcev.
- Vzemite brizgo za injiciranje in jo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete do pravega odmerka v mednarodnih enotah (i.e. FSH).
- Vstavite iglo v vialo, vialo obrnite navpično navzdol in vanjo injicirajte zrak.

- Izvlecite predpisani odmerek zdravila GONAL-f v brizgo za dajanje tako, da bat potegnete do pravega odmerka v i.e. FSH.



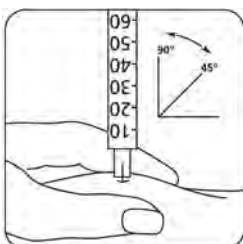
5. Odstranjevanje zračnih mehurčkov

- Če vidite mehurčke zraka v injekcijski brizgi, jo primite tako, da je igla usmerjena navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Potiskajte bat, dokler zračni mehurčki ne izginejo.



6. Injiciranje odmerka

- Takoj injicirajte raztopino: Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta vam že svetovala, kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja.
- S krožnimi gibi očistite kožo na izbranem mestu z alkoholno blazinico.
- Čvrsto stisnite kožo skupaj in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°.
- Z nežnim pritiskanjem na bat injicirajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino.
- Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi očistite kožo z alkoholno blazinico.



7. Po injiciranju

- Ko ste zaključili z injiciranjem, takoj varno zavržite uporabljene injekcijske brizge, najbolje v posodo za ostre predmete.
- Stekleno vialo s pripravljeno raztopino shranite na varnem. Morda jo boste ponovno potrebovali. Pripravljena raztopina je samo za vašo uporabo in se ne sme injicirati drugim bolnikom.

- Za sledeća injiciranja pripravljene raztopine zdravila GONAL-f ponovite korake od točke 4 do 7.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 150 i.e./0,24 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodilo za uporabo.

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

GONAL-f vsebuje učinkovino ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsak vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinajo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se uporablja napolnjen injekcijski peresnik za injiciranje zdravila.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte "Navodilo za uporabo".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop zelenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do zelenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vložku ali škatlici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, se ga mora zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Na napolnjen injekcijski peresnik zdravila GONAL-f zapišite datum prve uporabe. V ta namen je priložena nalepka z "Navodilom za uporabo".

- Odprt injekcijski peresnik je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.
- Ne uporabljajte zdravila, ki po 28 dneh ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom vsebuje 150 i.e. (11 mikrogramov) folitropina alfa v 0,24 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH in voda za injekcije.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- GONAL-f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 4 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik 150 i.e./0,24 ml Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Kazalo vsebine

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku
Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom
Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika

1. korak: priprava potrebščin
 2. korak: priprava na injiciranje
 3. korak: pritrditev igle
 4. korak: izbira odmerka
 5. korak: injiciranje odmerka
 6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju
 7. korak: po injiciranju
 8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
- Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku

- Pred uporabo zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika preberite navodila za njegovo uporabo in navodilo za uporabo, priloženo zdravilu.
- Vedno upoštevajte vse napotke v teh navodilih za uporabo in usposabljanje, ki ste ga prejeli od zdravstvenega delavca, saj se lahko razlikujejo od vaših preteklih izkušenj. Z upoštevanjem teh informacij boste preprečili napačno zdravljenje ali okužbo zaradi vboda z iglo ali poškodbo zaradi razbitega stekla.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik je namenjeno samo za subkutano injiciranje.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik uporabljajte samo, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako ga pravilno uporabljati.
- Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila GONAL-f potrebujete, da dokončate zdravljenje.
- Injekcijo si dajte vsak dan ob istem času.
- Števila, prikazana v **oknu za prikaz odmerka**, predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) in prikazujejo odmerek folitropina alfa. Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko i.e. folitropina alfa si morate injicirati vsak dan.
- Številke, prikazane v **oknu za prikaz odmerka**, vam bodo pomagale, da:

- a. izberete svoj predpisani odmerek (slika 1).



Slika 1

- b. potrdite, da je bil injiciran celoten odmerek (slika 2).



Slika 2

- c. odčitate preostali odmerek, ki ga morate injicirati z drugim injekcijskim peresnikom (slika 3).



Slika 3

- Takoj po injiciranju odstranite iglo z injekcijskega peresnika.

Igel **ne smete** ponovno uporabiti.

Vašega injekcijskega peresnika in/ali igel **ne sme** uporabljati nobena druga oseba. Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo telesno poškodbo.

Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Dnevnik zdravljenja je vključen na zadnji strani. Uporabite dnevnik zdravljenja, da zabeležite injicirano količino.

Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.

- Za datum zdravljenja zabeležite številko (1. stolpec), datum (2. stolpec), čas injekcije (3. stolpec) in volumen injekcijskega peresnika (4. stolpec).
- Zabeležite predpisani odmerek (5. stolpec).
- Pred injiciranjem preverite, ali ste izbrali pravilni odmerek (6. stolpec).
- Po injiciranju preberite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**.
- Potrdite, da ste prejeli celo injekcijo (7. stolpec) ali zabeležite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**, če ni „0“ (8. stolpec).
- Po potrebi uporabite za injiciranje drugi injekcijski peresnik in izberite preostali odmerek zabeležen v poglavju „Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo“ (8. stolpec).
- Zabeležite preostali odmerek v poglavje „**Količina, nastavljena za injiciranje**“ (6. stolpec) v naslednji vrstici.

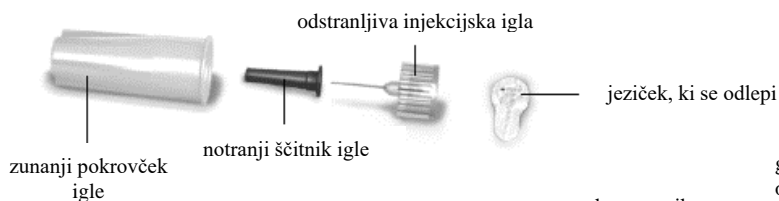
Uporaba dnevnika zdravljenja za beleženje dnevnih injiciranj vam omogoča potrditev, da ste vsak dan prejeli polni predpisani odmerek.

Primer dnevnika zdravljenja:

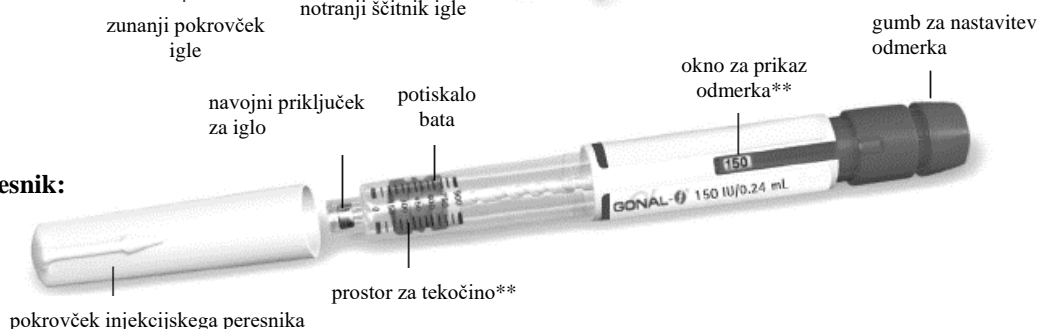
1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika <small>150 i.e./0,24 ml</small>	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka		
					Količina, nastavljena za injiciranje	Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo	
Št. 1	10/06	07:00	150 i.e.	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 2	11/06	07:00	150 i.e.	100	100	<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input checked="" type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količino 50. z novim injekcijskim peresnikom
Št. 2	11/06/	07:00	150 i.e.	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Spoznavanje zdravila GONAL-f napoljenega injekcijskega peresnika

Vaša igla*:



Vaš napoljen injekcijski peresnik:



* Samo za ponazoritev.

** Števila v **oknu za prikaz odmerka** in prostoru za tekočino predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) zdravila.

1. korak: priprava potrebščin

1.1 Napoljen injekcijski peresnik pred uporabo pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

Za segrevanje injekcijskega peresnika **ne smete** uporabljati mikrovalovne pečice ali drugih grelnih naprav.

1.2 Pripravite čisti prostor in ravno površino, kot sta miza ali kuhinjski pult, v dobro osvetljenem prostoru.

1.3 Potrebovali boste tudi (ni priloženo):

- alkoholne blazinice in vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (slika 4).

1.4 Umijte si roke z milom in vodo ter jih dobro osušite (slika 5).

1.5 Z roko vzemite GONAL-f napoljen injekcijski peresnik iz ovojnine.

Pri tem **ne smete** uporabiti nobenega orodja, saj bi z njim lahko poškodovali injekcijski peresnik.

1.6 Preverite, ali je na napoljenem injekcijskem peresniku navedeno ime GONAL-f.

1.7 Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napoljenega injekcijskega peresnika (slika 6).

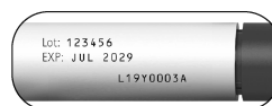
Zdravila GONAL-f napoljeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če je pretekel datum izteka roka uporabnosti ali če na napoljenem injekcijskem peresu ni navedeno ime GONAL-f.



Slika 4



Slika 5

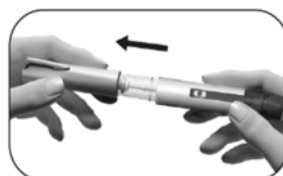


Slika 6

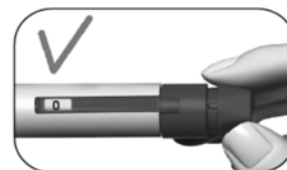
2. korak: priprava na injiciranje

2.1 Povlecite pokrovček z injekcijskega peresnika (slika 7).

2.2 Prepričajte se, da je zdravilo bistro, brezbarvno in ne vsebuje delcev.



Slika 7



Slika 8

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če je zdravilo obarvano ali motno, saj bi to lahko povzročilo okužbo.

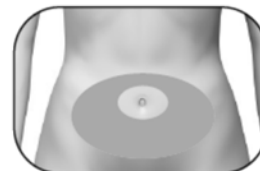
2.3 Preverite, ali je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „0“ (slika 8).

Izberite mesto injiciranja:

2.4 Zdravstveni delavec vam mora pokazati mesta injiciranja v predelu trebuha, ki jih lahko uporabite (slika 9). Da zmanjšate draženje kože, vsak dan izberite drugo mesto injiciranja.

2.5 Očistite kožo na mestu injiciranja, tako da jo obrišete z alkoholno blazinico.

Očiščene kože se **ne smete** dotikati ali je prekrivati.



Slika 9

3. korak: pritrditev igle

Pomembno: Za vsako injiciranje morate uporabiti novo iglo. Ponovna uporaba igel lahko povzroči okužbo.

3.1 Vzemite novo iglo. Uporabljajte samo priložene igle za „enkratno uporabo“.

3.2 Prepričajte se, da zunanji pokrovček igle ni poškodovan.

3.3 Trdno držite zunanji pokrovček igle.

3.4 Prepričajte se, da jeziček, ki se odlepi, na zunanjem pokrovčku igle ni poškodovan ali zrahljan in da datum izteka roka uporabnosti še ni pretekel (slika 10).

3.5 Odstranite jeziček, tako da ga odlepate (slika 11).



Slika 10



Slika 11

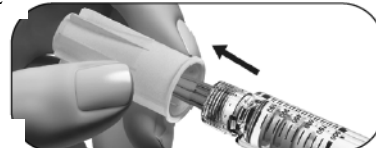
Igle **ne smete** uporabiti, če je poškodovana, ima pretečen rok uporabnosti ali če sta zunanji pokrovček ali jeziček, ki se odlepi, poškodovana ali zrahljana.

Uporaba igel s pretečenim rokom uporabnosti ali igel s poškodovanim jezičkom, ki se odlepi, ali zunanjim pokrovčkom, lahko privede do okužbe. Zavržite jih v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov in vzemite novo iglo.

3.6 Privijajte zunanji pokrovček igle na navojno konico zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler ne začutite rahlega upora (slika 12).



Slika 12



Slika 13

Igle **ne smete** pritrditi preveč tesno, saj jo boste v tem primeru po injiciranju morda težko odstranili.

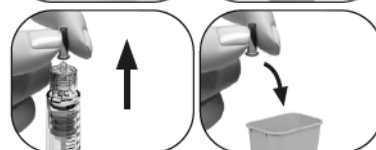
3.7 Zunanji pokrovček igle odstranite z rahlim potegom (slika 14).



Slika 14

3.8 Shranite ga za kasnejšo uporabo (slika 14).

Zunanjega pokrovčka igle **ne smete** zavreči, saj boste z njim preprečili poškodbo in okužbo zaradi vboda z iglo pri odstranjevanju igle z napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika 15

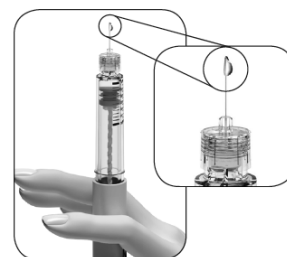
3.9 Držite zdravilo GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik z iglo navzgor (slika 15).

Slika 16

3.10 Previdno odstranite in zavržite notranji zeleni ščitnik (slika 16).

Notranjega zelenega ščitnika **ne smete** namestiti nazaj na iglo, saj bi to lahko privedlo do poškodbe in okužbe zaradi vboda z iglo.

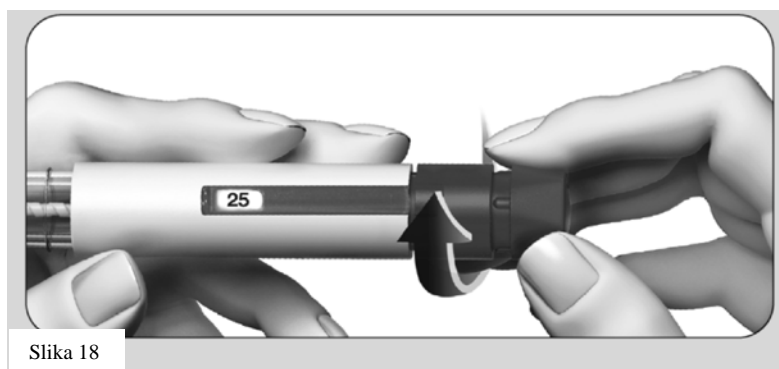
3.11 Pozorno opazujte, ali so na konici igle majhne kaplje tekočine.



Slika 17

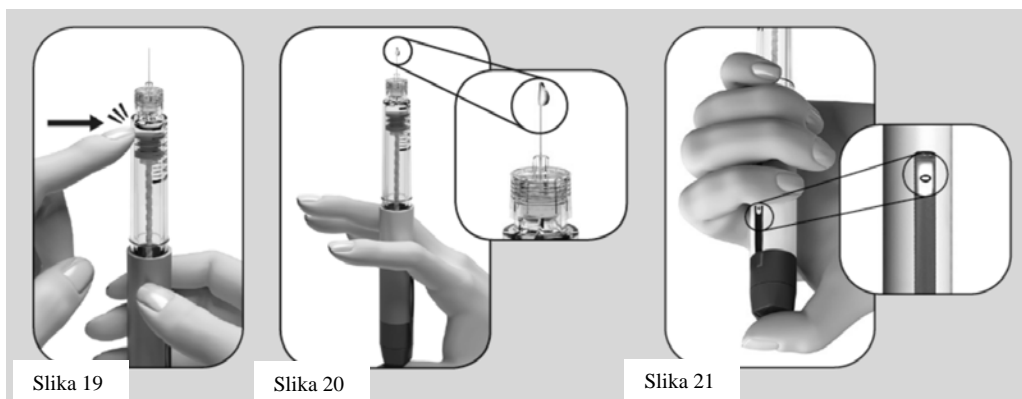
Če velja naslednje	Potem
Uporabili ste nov injekcijski peresnik	Preverite, ali je na konici igle kaplja tekočine (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> Če vidite majhno kapljo tekočine, nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka. Če ne vidite drobne kaplje na konici igle ali poleg nje, morate izvesti korake na naslednji strani, da iz pripomočka odstranite zrak.
Injekcijski peresnik ste ponovno uporabili	Ni potrebno preveriti, ali je prisotna kaplja tekočine. Nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka .

Če ne opazite drobnih kapelj tekočine na konici ali poleg nje, ko prvič uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik:



Slika 18

- Previdno zasukajte gumb za nastavitev odmerka naprej, dokler se v **oknu za prikaz odmerka** ne **prikaže „25“** (slika 18).
 - Zasukajte gumb za nastavitev odmerka nazaj na „25“, če ste ga presegli.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

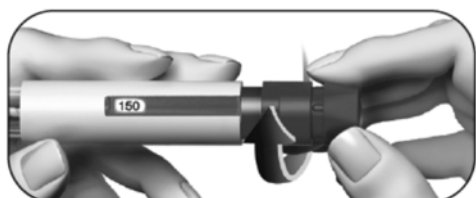
2. Držite injekcijski peresnik tako, da gleda igla navzgor.
3. S prstom nežno udarjajte po prostoru za tekočino (slika 19).
4. **Do konca** pritisnite gumb za nastavitev odmerka. Na konici igle se mora prikazati majhna kaplja tekočine (slika 20).
5. Preverite, ali je odčitek na **oknu za prikaz odmerka** „0“ (slika 21).
6. Nadaljujte na **4. korak: izbira odmerka**.

Če se majhna kaplja tekočine ne pojavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

4. korak: izbira odmerka

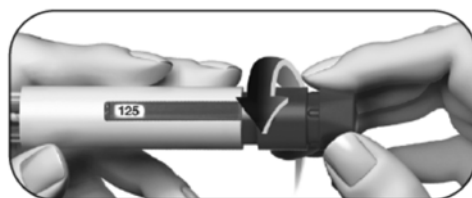
Opomba: Injekcijski peresnik vsebuje 150 i.e. folitropina alfa. Nastavitev največjega enkratnega odmerka injekcijskega peresnika je 150 i.e. Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

- 4.1 Obračajte gumb za nastavitev odmerka, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže nameravani odmerek.
- Primer: Če je vaš nameravani odmerek „150“ i.e., se prepričajte, da je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „150“ (slika 22). Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.



Slika 22

- Če želite povečati odmerek, zasukajte gumb za nastavitev odmerka **naprej** (slika 22).



Slika 23

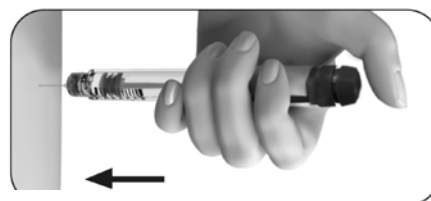
- Če ste presegli nameravani odmerek, lahko gumb za nastavitev odmerka zasukate **nazaj** (slika 23).

- 4.2. Preden preidete na naslednji korak, preverite, ali **okno za prikaz odmerka** prikazuje **celotni predpisani odmerek**.

5. korak: injiciranje odmerka

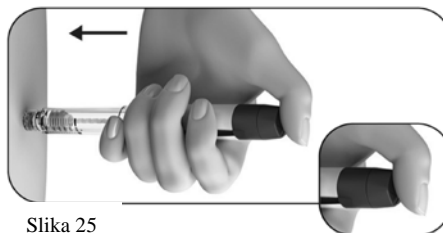
Pomembno: Odmerek injicirajte tako, kot vas je naučil zdravstveni delavec.

5.1 Počasi zabodite celo iglo v kožo (slika 24).



Slika 24

5.2 Palec položite na sredino gumba za nastavitev odmerka. **Počasi ga pritisnite navzdol, dokler gre**, in držite, dokler ni injicirana celotna količina (slika 25).



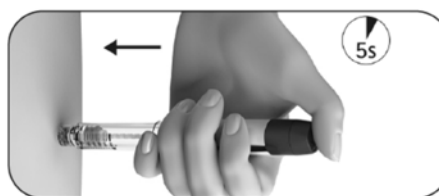
Slika 25

Opomba: Večji ko je odmerek, dlje traja injiciranje.

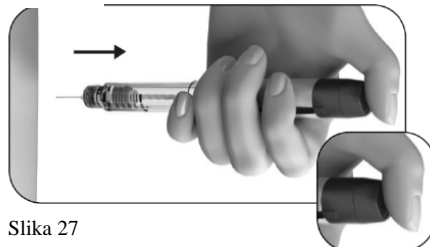
5.3 Gumb za odmerek držite navzdol vsaj 5 sekund, preden odstranite iglo iz kože (slika 26).

- Številka, prikazana v **okencu za prikaz odmerka**, se vrne na „0“.
- Po vsaj 5 sekundah izvlecite iglo iz kože, **medtem ko še vedno držite pritisnjen gumb za nastavitev odmerka** (slika 27).
- Ko iglo izvlečete iz kože, izpustite gumb za nastavitev odmerka.

Gumba za odmerek **ne smete** izpustiti, dokler igle ne odstranite iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju

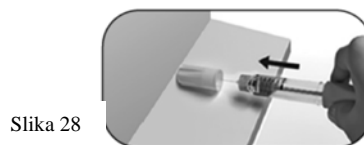
6.1 Zunanji pokrovček igle postavite na ravno površino.

6.2 Držite zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik čvrsto z eno roko in potisnite iglo v zunanji pokrovček za iglo (slika 28).

6.3 Nadaljujte s potiskanjem igle s pokrovčkom na čvrsto površino, dokler ne zaslišite „klika“ (slika 29).

6.4 Primite zunanji pokrovček igle in odvijte iglo z obračanjem v nasprotni smeri (slika 30).

6.5 Iglo varno zavržite v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov (slika 31). Z iglo ravnajte previdno, da se z njo ne bi poškodovali.



Slika 28



Slika 29



Slika 30

Slika 31

Uporabljenih igel **ne smete** ponovno uporabiti ali dati drugi osebi.

7. korak: po injiciranju

7.1 Preverite, ali ste injicirali celotni odmerek:

- Preverite, ali okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“ (slika 32).

Če okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“, ste injicirali celoten odmerek.

Če je številka v oknu za prikaz odmerka **večja od „0“**, to pomeni, da je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik prazen. Niste prejeli celega predpisanega odmerka, zato morate izvesti korak 7.2 spodaj.

7.2 Dokončajte z delno injekcijo (le po potrebi):

- **Okno za prikaz odmerka** prikazuje manjkajočo količino, ki jo morate injicirati z novim injekcijskim



Slika 32

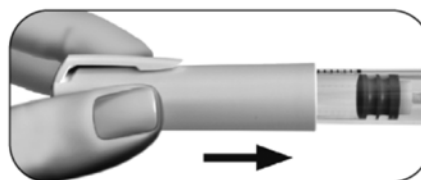


Slika 33

peresnikom. V prikazanem primeru je manjkajoča količina „50“ i.e. (slika 33). Za dokončanje odmerka z drugim injekcijskim peresnikom ponovite korake od 1 do 8.

8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik

- 8.1 Namestite pokrovček injekcijskega peresnika nazaj na peresnik, da preprečite okužbo (slika 34).
- 8.2 Injekcijski peresnik shranjujte z nameščenim pokrovčkom na varnem mestu in kot je opisano v navodilu za uporabo.
- 8.3 Ko je injekcijski peresnik prazen, vprašajte zdravstvenega delavca, kako ga zavreči.



Slika 34

Injekcijskega peresnika **ne smete** shranjevati s pritrjeno iglo, saj bi to lahko povzročilo okužbo. Zdravila GONAL-f napoljenega injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo poškodbo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 300 i.e./0,48 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodilo za uporabo.

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

GONAL-f vsebuje učinkovino ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsak vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinajo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se uporablja napolnjen injekcijski peresnik za injiciranje zdravila.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte "Navodilo za uporabo".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop zelenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do zelenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, otekline in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, otekline in/ali draženje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vložku ali škatlici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, se ga mora zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Na napolnjen injekcijski peresnik zdravila GONAL-f zapišite datum prve uporabe. V ta namen je priložena nalepka z "Navodilom za uporabo".

- Odprt injekcijski peresnik je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.
- Ne uporabljajte zdravila, ki po 28 dneh ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom vsebuje 300 i.e. (22 mikrogramov) folitropina alfa v 0,48 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH in voda za injekcije.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- Zdravilo GONAL-f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 8 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik 300 i.e./0,48 ml Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Kazalo vsebine

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku
Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom
Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
1. korak: priprava potrebščin
2. korak: priprava na injiciranje
3. korak: pritrditev igle
4. korak: izbira odmerka
5. korak: injiciranje odmerka
6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju
7. korak: po injiciranju
8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku

- Pred uporabo zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika preberite navodila za njegovo uporabo in navodilo za uporabo, priloženo zdravilu.
- Vedno upoštevajte vse napotke v teh navodilih za uporabo in usposabljanje, ki ste ga prejeli od zdravstvenega delavca, saj se lahko razlikujejo od vaših preteklih izkušenj. Z upoštevanjem teh informacij boste preprečili napačno zdravljenje ali okužbo zaradi vboda z iglo ali poškodbo zaradi razbitega stekla.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik je namenjeno samo za subkutano injiciranje.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik uporabljajte samo, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako ga pravilno uporabljati.
- Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila GONAL-f potrebujete, da dokončate zdravljenje.
- Injekcijo si dajte vsak dan ob istem času.
- Števila, prikazana v **oknu za prikaz odmerka**, predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) in prikazujejo odmerek folitropina alfa. Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko i.e. folitropina alfa si morate injicirati vsak dan.
- Številke, prikazane v **oknu za prikaz odmerka**, vam bodo pomagale, da:

- a. izberete svoj predpisani odmerek (slika 1).



Slika 1

- b. potrdite, da je bil injiciran celoten odmerek (slika 2).



Slika 2

- c. odčitate preostali odmerek, ki ga morate injicirati z drugim injekcijskim peresnikom (slika 3).



Slika 3

- Takoj po injiciranju odstranite iglo z injekcijskega peresnika.

Igel **ne smete** ponovno uporabiti.

Vašega injekcijskega peresnika in/ali igel **ne sme** uporabljati nobena druga oseba. Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo telesno poškodbo.

Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Dnevnik zdravljenja je vključen na zadnji strani. Uporabite dnevnik zdravljenja, da zabeležite injicirano količino.

Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.

- Za datum zdravljenja zabeležite številko (1. stolpec), datum (2. stolpec), čas injekcije (3. stolpec) in volumen injekcijskega peresnika (4. stolpec).
- Zabeležite predpisani odmerek (5. stolpec).
- Pred injiciranjem preverite, ali ste izbrali pravilni odmerek (6. stolpec).
- Po injiciranju preberite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**.
- Potrdite, da ste prejeli celo injekcijo (7. stolpec) ali zabeležite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**, če ni „0“ (8. stolpec).
- Po potrebi uporabite za injiciranje drugi injekcijski peresnik in izberite preostali odmerek zabeležen v poglavju „Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo“ (8. stolpec).
- Zabeležite preostali odmerek v poglavje „**Količina, nastavljena za injiciranje**“ (6. stolpec) v naslednji vrstici.

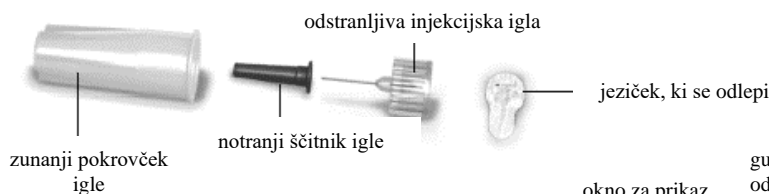
Uporaba dnevnika zdravljenja za beleženje dnevnih injiciranj vam omogoča potrditev, da ste vsak dan prejeli polni predpisani odmerek.

Primer dnevnika zdravljenja:

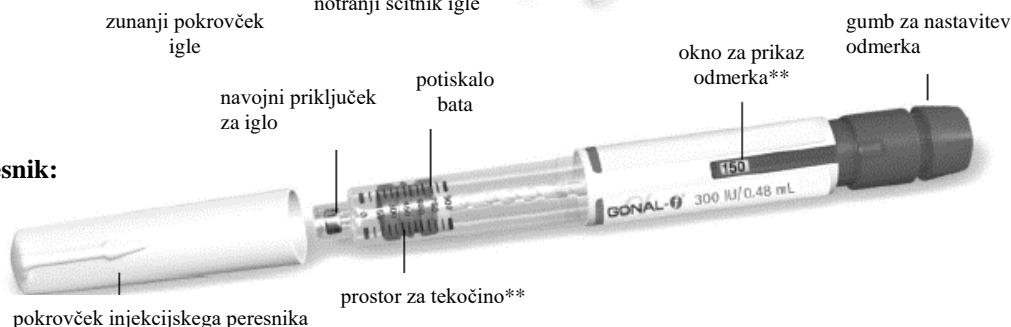
1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika <small>300 i.e./0,48 ml</small>	5 Predpisa ni odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka		
					Količina, nastavljena za injiciranje	Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo	
Št. 1	10/06	07:00	300 i.e.	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 2	11/06	07:00	300 i.e.	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06/	07:00	300 i.e.	125	125	<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input checked="" type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količino .75. z novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06	07:00	300 i.e.	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika

Vaša igla*:



Vaš napolnjen injekcijski peresnik:



* Samo za ponazoritev.

** Števila v **oknu za prikaz odmerka** in prostoru za tekočino predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) zdravila.

1. korak: priprava potrebščin

1.1 Napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

Za segrevanje injekcijskega peresnika **ne smete** uporabljati mikrovalovne pečice ali drugih grelnih naprav.

1.2 Pripravite čisti prostor in ravno površino, kot sta miza ali kuhinjski pult, v dobro osvetljenem prostoru.

1.3 Potrebovali boste tudi (ni priloženo):

- alkoholne blazinice in vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (slika 4).

1.4 Umijte si roke z milom in vodo ter jih dobro osušite (slika 5).

1.5 Z roko vzemite GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik iz ovojnine.

Pri tem **ne smete** uporabiti nobenega orodja, saj bi z njim lahko poškodovali injekcijski peresnik.

1.6 Preverite, ali je na napolnjenem injekcijskem peresniku navedeno ime GONAL-f.

1.7 Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (slika 6).

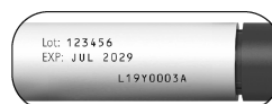
Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če je pretekel datum izteka roka uporabnosti ali če na napolnjenem injekcijskem peresu ni navedeno ime GONAL-f.



Slika 4



Slika 5

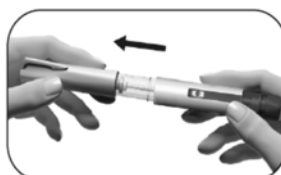


Slika 6

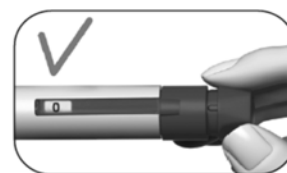
2. korak: priprava na injiciranje

2.1 Povlecite pokrovček z injekcijskega peresnika (slika 7).

2.2 Prepričajte se, da je zdravilo bistro, brezbarvno in ne vsebuje delcev.



Slika 7



Slika 8

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če je zdravilo obarvano ali motno, saj bi to lahko povzročilo okužbo.

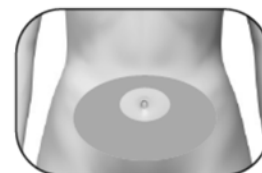
2.3 Preverite, ali je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „0“ (slika 8).

Izberite mesto injiciranja:

2.4 Zdravstveni delavec vam mora pokazati mesta injiciranja v predelu trebuha, ki jih lahko uporabite (slika 9). Da zmanjšate draženje kože, vsak dan izberite drugo mesto injiciranja.

2.5 Očistite kožo na mestu injiciranja, tako da jo obrišete z alkoholno blazinico.

Očiščene kože se **ne smete** dotikati ali je prekrivati.



Slika 9

3. korak: pritrditev igle

Pomembno: Za vsako injiciranje morate uporabiti novo iglo. Ponovna uporaba igel lahko povzroči okužbo.

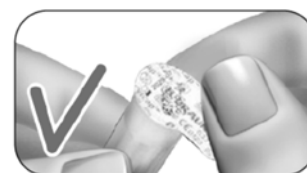
3.1 Vzemite novo iglo. Uporabljajte samo priložene igle za „enkratno uporabo“.

3.2 Prepričajte se, da zunanji pokrovček igle ni poškodovan.

3.3 Trdno držite zunanji pokrovček igle.

3.4 Prepričajte se, da jeziček, ki se odlepi, na zunanjem pokrovčku igle ni poškodovan ali zrahljan in da datum izteka roka uporabnosti še ni pretekel (slika 10).

3.5 Odstranite jeziček, tako da ga odlepate (slika 11).



Slika 10



Slika 11

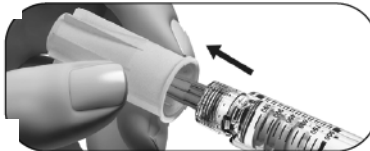
Igle **ne smete** uporabiti, če je poškodovana, ima pretečen rok uporabnosti ali če sta zunanji pokrovček ali jeziček, ki se odlepi, poškodovana ali zrahljana.

Uporaba igel s pretečenim rokom uporabnosti ali igel s poškodovanim jezičkom, ki se odlepi, ali zunanjim pokrovčkom, lahko privede do okužbe. Zavržite jih v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov in vzemite novo iglo.



Slika 12

3.6 Privijajte zunanji pokrovček igle na navojno konico zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler ne začutite rahlega upora (slika 12).



Slika 13

Igle **ne smete** pritrditi preveč tesno, saj jo boste v tem primeru po injiciranju morda težko odstranili.

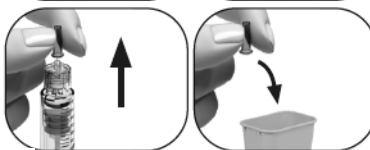
3.7 Zunanji pokrovček igle odstranite z rahlim potegom (slika 13).



Slika 14

3.8 Shranite ga za kasnejšo uporabo (slika 14).

Zunanjšega pokrovčka igle **ne smete** zavreči, saj boste z njim preprečili poškodbo in okužbo zaradi vboda z iglo pri odstranjevanju igle z napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika 15

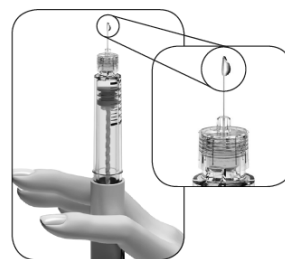
3.9 Držite zdravilo GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik z iglo navzgor (slika 15).

Slika 16

3.10 Previdno odstranite in zavrzite notranji zeleni ščitnik (slika 16).

Notranjega zelenega ščitnika **ne smete** namestiti nazaj na iglo, saj bi to lahko privedlo do poškodbe in okužbe zaradi vboda z iglo.

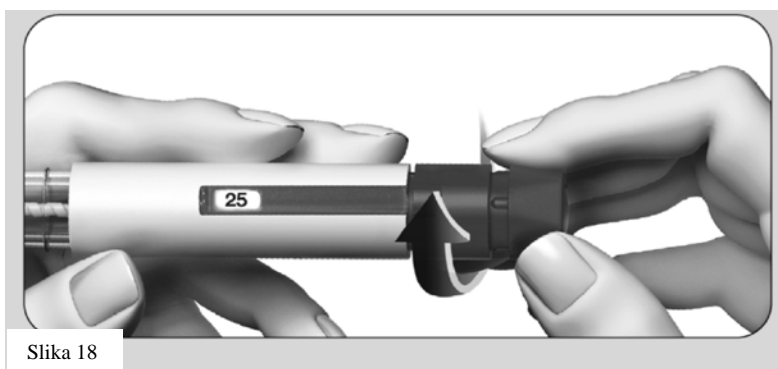
3.11 Pozorno opazujte, ali so na konici igle majhne kaplje tekočine.



Slika 17

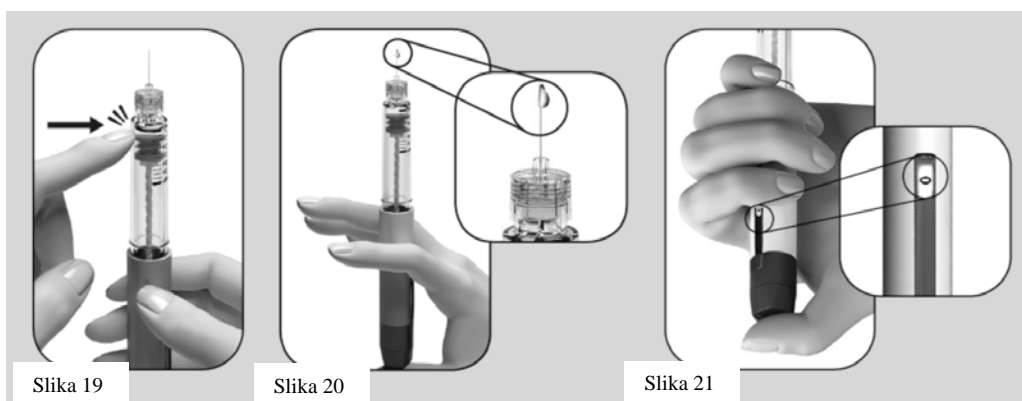
Če velja naslednje	Potem
Uporabili ste nov injekcijski peresnik	Preverite, ali je na konici igle kaplja tekočine (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> Če vidite majhno kapljo tekočine, nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka. Če ne vidite drobne kaplje na konici igle ali poleg nje, morate izvesti korake na naslednji strani, da iz pripomočka odstranite zrak.
Injekcijski peresnik ste ponovno uporabili	Ni potrebno preveriti, ali je prisotna kaplja tekočine. Nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka .

Če ne opazite drobnih kapelj tekočine na konici ali poleg nje, ko prvič uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik:



Slika 18

- Previdno zasukajte gumb za nastavitev odmerka naprej, dokler se v **oknu za prikaz odmerka** ne **prikaže „25“** (slika 18).
 - Zasukajte gumb za nastavitev odmerka nazaj na „25“, če ste ga presegli.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

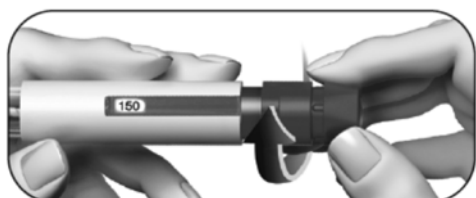
2. Držite injekcijski peresnik tako, da gleda igla navzgor.
3. S prstom nežno udarjajte po prostoru za tekočino (slika 19).
4. **Do konca** pritisnite gumb za nastavitev odmerka. Na konici igle se mora prikazati majhna kaplja tekočine (slika 20).
5. Preverite, ali je odčitek na **oknu za prikaz odmerka** „0“ (slika 21).
6. Nadaljujte na **4. korak: izbira odmerka**.

Če se majhna kaplja tekočine ne pojavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

4. korak: izbira odmerka

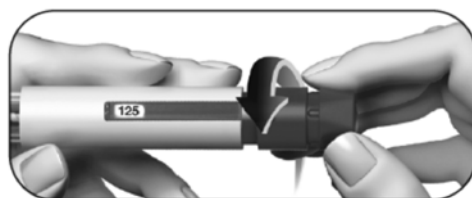
Opomba: Injekcijski peresnik vsebuje 300 i.e. folitropina alfa. Nastavitev največjega enkratnega odmerka injekcijskega peresnika je 300 i.e. Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

- 4.1 Obračajte gumb za nastavitev odmerka, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže nameravani odmerek.
- Primer: Če je vaš nameravani odmerek „150“ i.e., se prepričajte, da je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „150“ (slika 22). Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.



Slika 22

- Če želite povečati odmerek, zasukajte gumb za nastavitev odmerka **naprej** (slika 22).



Slika 23

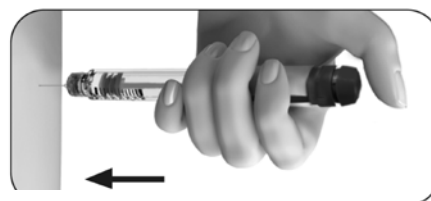
- Če ste presegli nameravani odmerek, lahko gumb za nastavitev odmerka zasukate **nazaj** (slika 23).

- 4.2. Preden preidete na naslednji korak, preverite, ali **okno za prikaz odmerka** prikazuje **celotni predpisani odmerek**.

5. korak: injiciranje odmerka

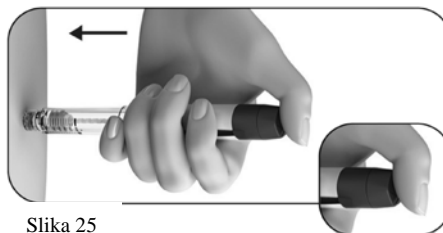
Pomembno: Odmerek injicirajte tako, kot vas je naučil zdravstveni delavec.

5.1 Počasi zabodite celo iglo v kožo (slika 24).



Slika 24

5.2 Palec položite na sredino gumba za nastavitev odmerka. **Počasi ga pritisnite navzdol, dokler gre**, in držite, dokler ni injicirana celotna količina (slika 25).



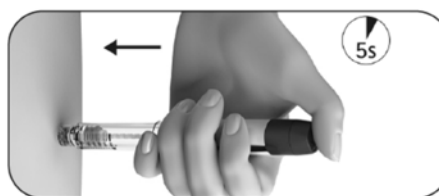
Slika 25

Opomba: Večji ko je odmerek, dlje traja injiciranje.

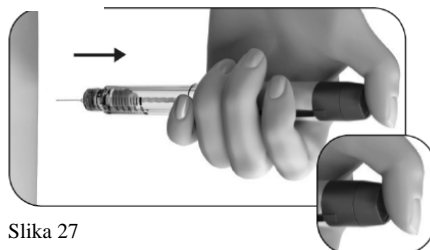
5.3 Gumb za odmerek držite navzdol vsaj 5 sekund, preden odstranite iglo iz kože (slika 26).

- Številka, prikazana v **okencu za prikaz odmerka**, se vrne na „0“.
- Po vsaj 5 sekundah izvlecite iglo iz kože, **medtem ko še vedno držite pritisnjen gumb za nastavitev odmerka** (slika 27).
- Ko iglo izvlečete iz kože, izpustite gumb za nastavitev odmerka.

Gumba za odmerek **ne smete** izpustiti, dokler igle ne odstranite iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju

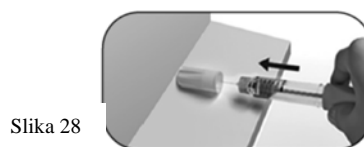
6.1 Zunanji pokrovček igle postavite na ravno površino.

6.2 Držite zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik čvrsto z eno roko in potisnite iglo v zunanji pokrovček za iglo (slika 28).

6.3 Nadaljujte s potiskanjem igle s pokrovčkom na čvrsto površino, dokler ne zaslišite „klika“ (slika 29).

6.4 Primite zunanji pokrovček igle in odvijte iglo z obračanjem v nasprotni smeri (slika 30).

6.5 Iglo varno zavržite v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov (slika 31). Z iglo ravnajte previdno, da se z njo ne bi poškodovali.



Slika 28



Slika 29



Slika 30

Slika 31

Uporabljenih igel **ne smete** ponovno uporabiti ali dati drugi osebi.

7. korak: po injiciranju

7.1 Preverite, ali ste injicirali celotni odmerek:

- Preverite, ali okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“ (slika 32).

Če okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“, ste injicirali celoten odmerek.

Če je številka v oknu za prikaz odmerka **večja od „0“**, to pomeni, da je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik prazen. Niste prejeli celega predpisanega odmerka, zato morate izvesti korak 7.2 spodaj.

7.2 Dokončajte z delno injekcijo (le po potrebi):

- **Okno za prikaz odmerka** prikazuje manjkajočo količino, ki jo morate injicirati z novim injekcijskim



Slika 32

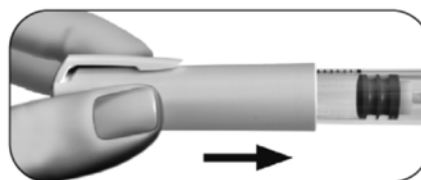


Slika 33

peresnikom. V prikazanem primeru je manjkajoča količina „50“ i.e. (slika 33). Za dokončanje odmerka z drugim injekcijskim peresnikom ponovite korake od 1 do 8.

8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik

- 8.1 Namestite pokrovček injekcijskega peresnika nazaj na peresnik, da preprečite okužbo (slika 34).
- 8.2 Injekcijski peresnik shranjujte z nameščenim pokrovčkom na varnem mestu in kot je opisano v navodilu za uporabo.
- 8.3 Ko je injekcijski peresnik prazen, vprašajte zdravstvenega delavca, kako ga zavreči.



Slika 34

Injekcijskega peresnika **ne smete** shranjevati s pritrjeno iglo, saj bi to lahko povzročilo okužbo. Zdravila GONAL-f napoljenega injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo poškodbo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika 300 i.e./0,48 ml	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka	
					Količina, nastavljena za injiciranje	Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	300 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Ta navodila za uporabo so bila nazadnje revidirana dne: {MM/LLLL}.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 450 i.e./072 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodilo za uporabo.

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

GONAL-f vsebuje učinkovino ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsak vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se uporablja napolnjen injekcijski peresnik za injiciranje zdravila.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte "Navodilo za uporabo".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop zelenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do zelenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vložku ali škatlici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, se ga mora zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Na napolnjen injekcijski peresnik zdravila GONAL-f zapišite datum prve uporabe. V ta namen je priložena nalepka z "Navodilom za uporabo".

- Odprt injekcijski peresnik je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.
- Ne uporabljajte zdravila, ki po 28 dneh ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom vsebuje 450 i.e. (33 mikrogramov) folitropina alfa v 0,72 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH in voda za injekcije.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- Zdravilo GONAL-f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 12 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik 450 i.e./0,72 ml Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Kazalo vsebine

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku
Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom
Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika

1. korak: priprava potrebščin
 2. korak: priprava na injiciranje
 3. korak: pritrditev igle
 4. korak: izbira odmerka
 5. korak: injiciranje odmerka
 6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju
 7. korak: po injiciranju
 8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
- Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku

- Pred uporabo zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika preberite navodila za njegovo uporabo in navodilo za uporabo, priloženo zdravilu.
- Vedno upoštevajte vse napotke v teh navodilih za uporabo in usposabljanje, ki ste ga prejeli od zdravstvenega delavca, saj se lahko razlikujejo od vaših preteklih izkušenj. Z upoštevanjem teh informacij boste preprečili napačno zdravljenje ali okužbo zaradi vboda z iglo ali poškodbo zaradi razbitega stekla.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik je namenjeno samo za subkutano injiciranje.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik uporabljajte samo, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako ga pravilno uporabljati.
- Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila GONAL-f potrebujete, da dokončate zdravljenje.
- Injekcijo si dajte vsak dan ob istem času.
- Števila, prikazana v **oknu za prikaz odmerka**, predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) in prikazujejo odmerek folitropina alfa. Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko i.e. folitropina alfa si morate injicirati vsak dan.
- Številke, prikazane v **oknu za prikaz odmerka**, vam bodo pomagale, da:

- a. izberete svoj predpisani odmerek (slika 1).



Slika 1

- b. potrdite, da je bil injiciran celoten odmerek (slika 2).



Slika 2

- c. odčitate preostali odmerek, ki ga morate injicirati z drugim injekcijskim peresnikom (slika 3).



Slika 3

- Takoj po injiciranju odstranite iglo z injekcijskega peresnika.

Igel **ne smete** ponovno uporabiti.

Vašega injekcijskega peresnika in/ali igel **ne sme** uporabljati nobena druga oseba. Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo telesno poškodbo.

Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Dnevnik zdravljenja je vključen na zadnji strani. Uporabite dnevnik zdravljenja, da zabeležite injicirano količino.

Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.

- Za datum zdravljenja zabeležite številko (1. stolpec), datum (2. stolpec), čas injekcije (3. stolpec) in volumen injekcijskega peresnika (4. stolpec).
- Zabeležite predpisani odmerek (5. stolpec).
- Pred injiciranjem preverite, ali ste izbrali pravilni odmerek (6. stolpec).
- Po injiciranju preberite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**.
- Potrdite, da ste prejeli celo injekcijo (7. stolpec) ali zabeležite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**, če ni „0“ (8. stolpec).
- Po potrebi uporabite za injiciranje drugi injekcijski peresnik in izberite preostali odmerek zabeležen v poglavju „Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo“ (8. stolpec).
- Zabeležite preostali odmerek v poglavje „**Količina, nastavljena za injiciranje**“ (6. stolpec) v naslednji vrstici.

Uporaba dnevnika zdravljenja za beleženje dnevnih injiciranj vam omogoča potrditev, da ste vsak dan prejeli polni predpisani odmerek.

Primer dnevnika zdravljenja:

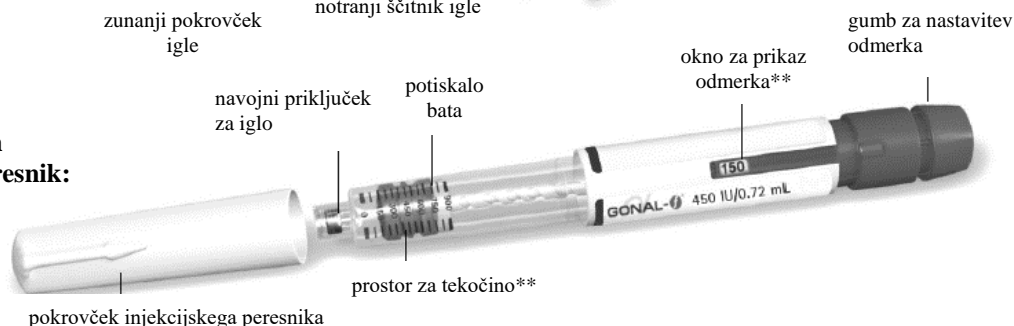
1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika 450 i.e./0,72 ml	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka		
					Količina, nastavljena za injiciranje	Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo	
Št. 1	10/06	07:00	450 i.e.	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 2	11/06	07:00	450 i.e.	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06/	07:00	450 i.e.	175	175	<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input checked="" type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količino .75.z novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06	07:00	450 i.e.	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika

Vaša igla*:



Vaš napolnjen injekcijski peresnik:



* Samo za ponazoritev.

** Števila v oknu za prikaz odmerka in prostoru za tekočino predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) zdravila.

1. korak: priprava potrebščin

1.1 Napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

Za segrevanje injekcijskega peresnika **ne smete** uporabljati mikrovalovne pečice ali drugih grelnih naprav.

1.2 Pripravite čisti prostor in ravno površino, kot sta miza ali kuhinjski pult, v dobro osvetljenem prostoru.

1.3 Potrebovali boste tudi (ni priloženo):

- alkoholne blazinice in vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (slika 4).

1.4 Umijte si roke z milom in vodo ter jih dobro osušite (slika 5).

1.5 Z roko vzemite GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik iz ovojnine.

Pri tem **ne smete** uporabiti nobenega orodja, saj bi z njim lahko poškodovali injekcijski peresnik.

1.6 Preverite, ali je na napolnjenem injekcijskem peresniku navedeno ime GONAL-f.

1.7 Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (slika 6).

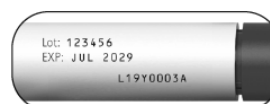
Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če je pretekel datum izteka roka uporabnosti ali če na napolnjenem injekcijskem peresu ni navedeno ime GONAL-f.



Slika 4



Slika 5

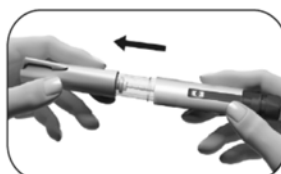


Slika 6

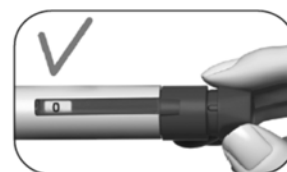
2. korak: priprava na injiciranje

2.1 Povlecite pokrovček z injekcijskega peresnika (slika 7).

2.2 Prepričajte se, da je zdravilo bistro, brezbarvno in ne vsebuje delcev.



Slika 7



Slika 8

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če je zdravilo obarvano ali motno, saj bi to lahko povzročilo okužbo.

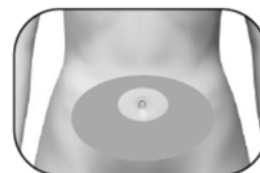
2.3 Preverite, ali je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „0“ (slika 8).

Izberite mesto injiciranja:

2.4 Zdravstveni delavec vam mora pokazati mesta injiciranja v predelu trebuha, ki jih lahko uporabite (slika 9). Da zmanjšate draženje kože, vsak dan izberite drugo mesto injiciranja.

2.5 Očistite kožo na mestu injiciranja, tako da jo obrišete z alkoholno blazinico.

Očiščene kože se **ne smete** dotikati ali je prekrivati.



Slika 9

3. korak: pritrditev igle

Pomembno: Za vsako injiciranje morate uporabiti novo iglo. Ponovna uporaba igel lahko povzroči okužbo.

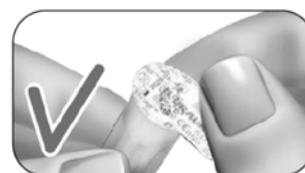
3.1 Vzemite novo iglo. Uporabljajte samo priložene igle za „enkratno uporabo“.

3.2 Prepričajte se, da zunanji pokrovček igle ni poškodovan.

3.3 Trdno držite zunanji pokrovček igle.

3.4 Prepričajte se, da jeziček, ki se odlepi, na zunanjem pokrovčku igle ni poškodovan ali zrahljan in da datum izteka roka uporabnosti še ni pretekel (slika 10).

3.5 Odstranite jeziček, tako da ga odlepate (slika 11).



Slika 10



Slika 11

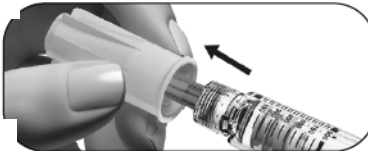
Igle **ne smete** uporabiti, če je poškodovana, ima pretečen rok uporabnosti ali če sta zunanji pokrovček ali jeziček, ki se odlepi, poškodovana ali zrahljana.

Uporaba igel s pretečenim rokom uporabnosti ali igel s poškodovanim jezičkom, ki se odlepi, ali zunanjim pokrovčkom, lahko privede do okužbe. Zavržite jih v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov in vzemite novo iglo.



Slika 12

3.6 Privijajte zunanji pokrovček igle na navojno konico zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler ne začutite rahlega upora (slika 12).



Slika 13

Igle **ne smete** pritrditi preveč tesno, saj jo boste v tem primeru po injiciranju morda težko odstranili.

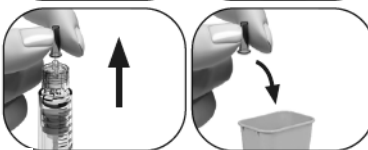
3.7 Zunanji pokrovček igle odstranite z rahlim potegom (slika 13).



Slika 14

3.8 Shranite ga za kasnejšo uporabo (slika 14).

Zunanjega pokrovčka igle **ne smete** zavreči, saj boste z njim preprečili poškodbo in okužbo zaradi vboda z iglo pri odstranjevanju igle z napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika 15

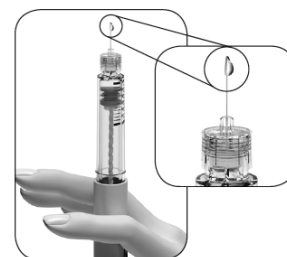
3.9 Držite zdravilo GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik z iglo navzgor (slika 15).

Slika 16

3.10 Previdno odstranite in zavrzite notranji zeleni ščitnik (slika 16).

Notranjega zelenega ščitnika **ne smete** namestiti nazaj na iglo, saj bi to lahko privedlo do poškodbe in okužbe zaradi vboda z iglo.

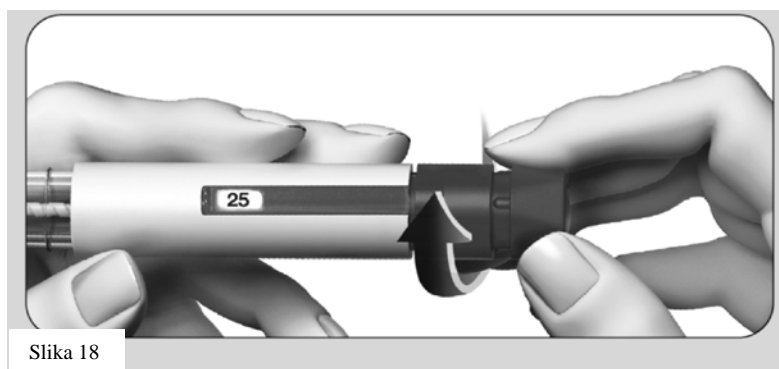
3.11 Pozorno opazujte, ali so na konici igle majhne kaplje tekočine.



Slika 17

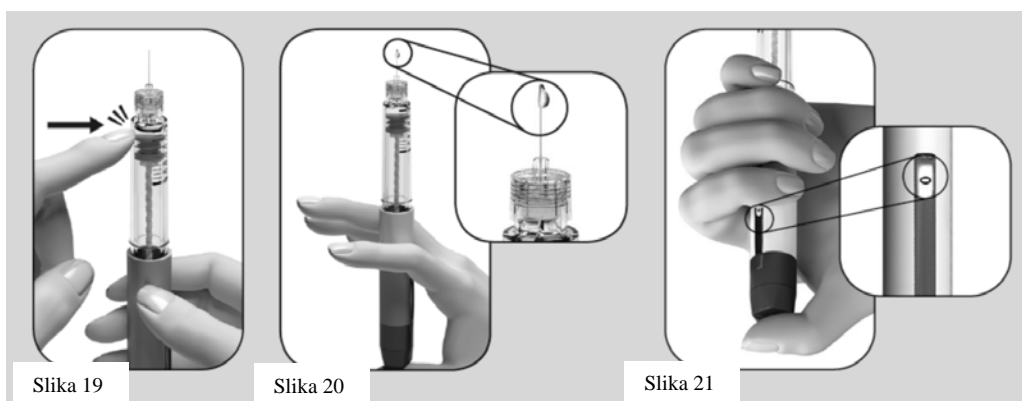
Če velja naslednje	Potem
Uporabili ste nov injekcijski peresnik	Preverite, ali je na konici igle kaplja tekočine (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> Če vidite majhno kapljo tekočine, nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka. Če ne vidite drobne kaplje na konici igle ali poleg nje, morate izvesti korake na naslednji strani, da iz pripomočka odstranite zrak.
Injekcijski peresnik ste ponovno uporabili	Ni potrebno preveriti, ali je prisotna kaplja tekočine. Nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka .

Če ne opazite drobnih kapelj tekočine na konici ali poleg nje, ko prvič uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik:



Slika 18

- Previdno zasukajte gumb za nastavitev odmerka naprej, dokler se v **oknu za prikaz odmerka** ne **prikaže „25“** (slika 18).
 - Zasukajte gumb za nastavitev odmerka nazaj na „25“, če ste ga presegli.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

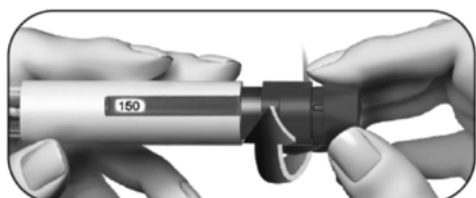
2. Držite injekcijski peresnik tako, da gleda igla navzgor.
3. S prstom nežno udarjajte po prostoru za tekočino (slika 19).
4. **Do konca** pritisnite gumb za nastavitev odmerka. Na konici igle se mora prikazati majhna kaplja tekočine (slika 20).
5. Preverite, ali je odčitek na **oknu za prikaz odmerka** „0“ (slika 21).
6. Nadaljujte na **4. korak: izbira odmerka**.

Če se majhna kaplja tekočine ne pojavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

4. korak: izbira odmerka

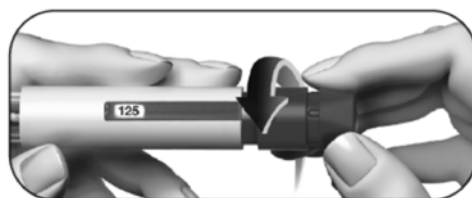
Opomba: Injekcijski peresnik vsebuje 450 i.e. folitropina alfa. Nastavitev največjega enkratnega odmerka injekcijskega peresnika je 450 i.e. Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

- 4.1 Obračajte gumb za nastavitev odmerka, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže nameravani odmerek.
- Primer: Če je vaš nameravani odmerek „150“ i.e., se prepričajte, da je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „150“ (slika 22). Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.



Slika 22

- Če želite povečati odmerek, zasukajte gumb za nastavitev odmerka **naprej** (slika 22).



Slika 23

- Če ste presegli nameravani odmerek, lahko gumb za nastavitev odmerka zasukate **nazaj** (slika 23).

- 4.2. Preden preidete na naslednji korak, preverite, ali **okno za prikaz odmerka** prikazuje **celotni predpisani odmerek**.

5. korak: injiciranje odmerka

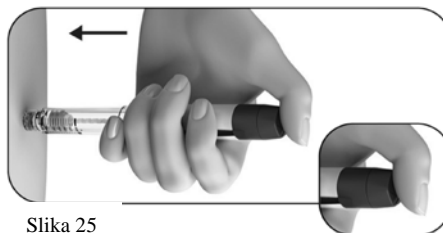
Pomembno: Odmerek injicirajte tako, kot vas je naučil zdravstveni delavec.

5.1 Počasi zabodite celo iglo v kožo (slika 24).



Slika 24

5.2 Palec položite na sredino gumba za nastavitev odmerka. **Počasi ga pritisnite navzdol, dokler gre**, in držite, dokler ni injicirana celotna količina (slika 25).



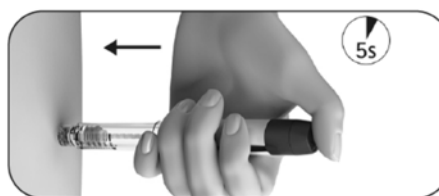
Slika 25

Opomba: Večji ko je odmerek, dlje traja injiciranje.

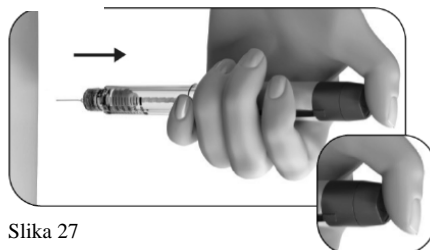
5.3 Gumb za odmerek držite navzdol vsaj 5 sekund, preden odstranite iglo iz kože (slika 26).

- Številka, prikazana v **okencu za prikaz odmerka**, se vrne na „0“.
- Po vsaj 5 sekundah izvlecite iglo iz kože, **medtem ko še vedno držite pritisnjen gumb za nastavitev odmerka** (slika 27).
- Ko iglo izvlečete iz kože, izpustite gumb za nastavitev odmerka.

Gumba za odmerek **ne smete** izpustiti, dokler igle ne odstranite iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju

6.1 Zunanji pokrovček igle postavite na ravno površino.

6.2 Držite zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik čvrsto z eno roko in potisnite iglo v zunanji pokrovček za iglo (slika 28).

6.3 Nadaljujte s potiskanjem igle s pokrovčkom na čvrsto površino, dokler ne zaslišite „klika“ (slika 29).

6.4 Primite zunanji pokrovček igle in odvijte iglo z obračanjem v nasprotni smeri (slika 30).

6.5 Iglo varno zavržite v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov (slika 31). Z iglo ravnajte previdno, da se z njo ne bi poškodovali.



Slika 28



Slika 29



Slika 30

Slika 31

Uporabljenih igel **ne smete** ponovno uporabiti ali dati drugi osebi.

7. korak: po injiciranju

7.1 Preverite, ali ste injicirali celotni odmerek:

- Preverite, ali okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“ (slika 32).

Če okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“, ste injicirali celoten odmerek.

Če je številka v oknu za prikaz odmerka **večja od „0“**, to pomeni, da je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik prazen. Niste prejeli celega predpisanega odmerka, zato morate izvesti korak 7.2 spodaj.

7.2 Dokončajte z delno injekcijo (le po potrebi):

- **Okno za prikaz odmerka** prikazuje manjkajočo količino, ki jo morate injicirati z novim injekcijskim



Slika 32

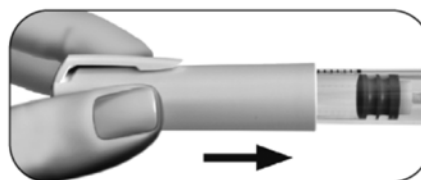


Slika 33

peresnikom. V prikazanem primeru je manjkajoča količina „50“ i.e. (slika 33). Za dokončanje odmerka z drugim injekcijskim peresnikom ponovite korake od 1 do 8.

8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik

- 8.1 Namestite pokrovček injekcijskega peresnika nazaj na peresnik, da preprečite okužbo (slika 34).
- 8.2 Injekcijski peresnik shranjujte z nameščenim pokrovčkom na varnem mestu in kot je opisano v navodilu za uporabo.
- 8.3 Ko je injekcijski peresnik prazen, vprašajte zdravstvenega delavca, kako ga zavreči.



Slika 34

Injekcijskega peresnika **ne smete** shranjevati s pritrjeno iglo, saj bi to lahko povzročilo okužbo. Zdravila GONAL-f napoljenega injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo poškodbo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika 450 i.e./0,72 ml	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka	
					6 Količina, nastavljena za injiciranje	7 8 Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	450 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Ta navodila za uporabo so bila nazadnje revidirana dne: {MM/LLLL}.

Navodilo za uporabo

GONAL-f 900 i.e./1,44 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f
3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GONAL-f
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
Navodilo za uporabo.

1. Kaj je zdravilo GONAL-f in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo GONAL-f

GONAL-f vsebuje učinkovino ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL-f

Pri odraslih ženskah se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, pri katerih njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
- pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsak vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

Pri odraslih moških se zdravilo GONAL-f uporablja za:

- skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL-f

Pred začetkom mora vaša plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f

- če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
- če ste **ženska**:
 - s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
 - z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjene vzroka;
 - z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
 - s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacija spolnih organov;
- če ste **moški**:
 - z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom preden uporabite to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila GONAL-f se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

- postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
- imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS-Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruha ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom GONAL-f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL-f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete

pri vas in vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL-f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL-f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL-f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL-f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki do 18. leta starosti zdravila GONAL-f ne smejo uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo GONAL-f

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- Sočasna uporaba zdravila GONAL-f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
- Če uporabljate zdravilo GONAL-f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL-f za tvorbo foliklov.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL-f.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo GONAL-f

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Uporaba tega zdravila

- Zdravilo GONAL-f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za več injekcij.
- Prvo injekcijo zdravila GONAL-f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
- Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se uporablja napolnjen injekcijski peresnik za injiciranje zdravila.
- Če si zdravilo GONAL-f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte "Navodilo za uporabo".

Koliko zdravila uporabiti

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

Ženske

Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate

- Zdravilo GONAL-f se običajno daje vsak dan.
- Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL-f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Največji dnevni odmerek zdravila GONAL-f običajno ne presega 225 i.e..
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
- Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
- Vaš odmerek zdravila GONAL-f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
- Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev ali drug postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo na podlagi presoje zdravnika.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL-f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL-f kot v predhodnem ciklusu.

Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije

- Običajni začetni odmerek zdravila GONAL-f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
- Odmerek zdravila GONAL-f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e.
- Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do zelene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop zelenega stanja.
- Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r-hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5000 do 10 000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL-f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL-f. Nato se dajeta zdravilo GONAL-f in agonist GnRH do zelenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL-f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

Moški

- Običajni odmerek zdravila GONAL-f je 150 i.e. skupaj s hCG.
- Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
- Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL-f kot bi smeli

Učinki jemanja prevelikega odmerka zdravila GONAL-f niso znani. Kljub temu pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)").

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL-f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki pri ženskah

- Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
- OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
- Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1000 bolnikov).
- Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10 000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

Resni neželeni učinki pri moških in ženskah

- Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10 000 bolnikov).

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL-f.

Drugi neželeni učinki pri ženskah

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
- glavobol
- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Drugi neželeni učinki pri moških

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
- razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
- poslabšanje astme

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila GONAL-f

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vložku ali škatlici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do največ 25 °C v enkratnem obdobju do 3 mesecev. Če se zdravilo v teh 3 mesecih ne uporabi, se ga mora zavreči.

Pokrovček naj bo nameščen na injekcijskem peresniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL-f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Na napolnjen injekcijski peresnik zdravila GONAL-f zapišite datum prve uporabe. V ta namen je priložena nalepka z "Navodilom za uporabo".

- Odprt injekcijski peresnik je treba shranjevati pri temperaturi od 2 °C do 25 °C največ 28 dni.
- Ne uporabljajte zdravila, ki po 28 dneh ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo GONAL-f

- Učinkovina je folitropin alfa.
- En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom vsebuje 900 i.e. (66 mikrogramov) folitropina alfa v 1,44 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol ter koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH in voda za injekcije.

Izgled zdravila GONAL-f in vsebina pakiranja

- Zdravilo GONAL-f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
- Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 20 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nizozemska

Proizvajalec

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik 900 i.e./1,44 ml Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku folitropin alfa

Kazalo vsebine

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku
Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom
Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
1. korak: priprava potrebščin
2. korak: priprava na injiciranje
3. korak: pritrditev igle
4. korak: izbira odmerka
5. korak: injiciranje odmerka
6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju
7. korak: po injiciranju
8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika
Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Pomembne informacije o zdravilu GONAL-f napolnjenem injekcijskem peresniku

- Pred uporabo zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika preberite navodila za njegovo uporabo in navodilo za uporabo, priloženo zdravilu.
- Vedno upoštevajte vse napotke v teh navodilih za uporabo in usposabljanje, ki ste ga prejeli od zdravstvenega delavca, saj se lahko razlikujejo od vaših preteklih izkušenj. Z upoštevanjem teh informacij boste preprečili napačno zdravljenje ali okužbo zaradi vboda z iglo ali poškodbo zaradi razbitega stekla.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik je namenjeno samo za subkutano injiciranje.
- Zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik uporabljajte samo, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako ga pravilno uporabljati.
- Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila GONAL-f potrebujete, da dokončate zdravljenje.
- Injekcijo si dajte vsak dan ob istem času.
- Števila, prikazana v **oknu za prikaz odmerka**, predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) in prikazujejo odmerek folitropina alfa. Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko i.e. folitropina alfa si morate injicirati vsak dan.
- Številke, prikazane v **oknu za prikaz odmerka**, vam bodo pomagale, da:

- a. izberete svoj predpisani odmerek (slika 1).



Slika 1

- b. potrdite, da je bil injiciran celoten odmerek (slika 2).



Slika 2

- c. odčitajte preostali odmerek, ki ga morate injicirati z drugim injekcijskim peresnikom (slika 3).



Slika 3

- Takoj po injiciranju odstranite iglo z injekcijskega peresnika.

Igel **ne smete** ponovno uporabiti.

Vašega injekcijskega peresnika in/ali igel **ne sme** uporabljati nobena druga oseba. Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo telesno poškodbo.

Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Dnevnik zdravljenja je vključen na zadnji strani. Uporabite dnevnik zdravljenja, da zabeležite injicirano količino.

Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.

- Za datum zdravljenja zabeležite številko (1. stolpec), datum (2. stolpec), čas injekcije (3. stolpec) in volumen injekcijskega peresnika (4. stolpec).
- Zabeležite predpisani odmerek (5. stolpec).
- Pred injiciranjem preverite, ali ste izbrali pravilni odmerek (6. stolpec).
- Po injiciranju preberite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**.
- Potrdite, da ste prejeli celo injekcijo (7. stolpec) ali zabeležite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**, če ni „0“ (8. stolpec).
- Po potrebi uporabite za injiciranje drugi injekcijski peresnik in izberite preostali odmerek zabeležen v poglavju „Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo“ (8. stolpec).
- Zabeležite preostali odmerek v poglavje „**Količina, nastavljena za injiciranje**“ (6. stolpec) v naslednji vrstici.

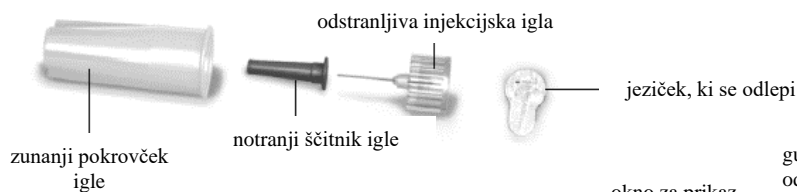
Uporaba dnevnika zdravljenja za beleženje dnevnih injiciranj vam omogoča potrditev, da ste vsak dan prejeli polni predpisani odmerek.

Primer dnevnika zdravljenja:

1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika <small>900 i.e./1,44 ml</small>	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka	
					Količina, nastavljena za injiciranje	Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo
Št. 1	10/06	07:00	900 i.e.	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano <input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 2	11/06	07:00	900 i.e.	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano <input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06/	07:00	900 i.e.	350	350	<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano <input checked="" type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količino 150. z novim injekcijskim peresnikom
Št. 3	12/06	07:00	900 i.e.	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano <input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Spoznavanje zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika

Vaša igla*:



Vaš napolnjen injekcijski peresnik:



* Samo za ponazoritev.

** Števila v **oknu za prikaz odmerka** in prostoru za tekočino predstavljajo število mednarodnih enot (i.e.) zdravila.

1. korak: priprava potrebščin

1.1 Napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo pustite na sobni temperaturi najmanj 30 minut, da se zdravilo ogreje na sobno temperaturo.

Za segrevanje injekcijskega peresnika **ne smete** uporabljati mikrovalovne pečice ali drugih grelnih naprav.

1.2 Pripravite čisti prostor in ravno površino, kot sta miza ali kuhinjski pult, v dobro osvetljenem prostoru.

1.3 Potrebovali boste tudi (ni priloženo):

- alkoholne blazinice in vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (slika 4).

1.4 Umijte si roke z milom in vodo ter jih dobro osušite (slika 5).

1.5 Z roko vzemite GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik iz ovojnine.

Pri tem **ne smete** uporabiti nobenega orodja, saj bi z njim lahko poškodovali injekcijski peresnik.

1.6 Preverite, ali je na napolnjenem injekcijskem peresniku navedeno ime GONAL-f.

1.7 Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika (slika 6).

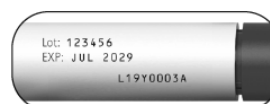
Zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik **ne smete** uporabiti, če je pretekel datum izteka roka uporabnosti ali če na napolnjenem injekcijskem peresu ni navedeno ime GONAL-f.



Slika 4



Slika 5

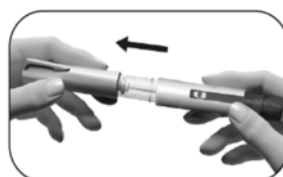


Slika 6

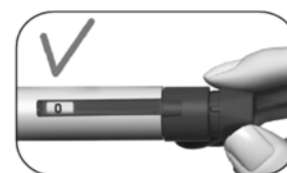
2. korak: priprava na injiciranje

2.1 Povlecite pokrovček z injekcijskega peresnika (slika 7).

2.2 Prepričajte se, da je zdravilo bistro, brezbarvno in ne vsebuje delcev.



Slika 7



Slika 8

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne smete** uporabiti, če je zdravilo obarvano ali motno, saj bi to lahko povzročilo okužbo.

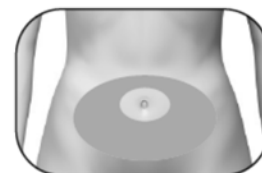
2.3 Preverite, ali je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „0“ (slika 8).

Izberite mesto injiciranja:

2.4 Zdravstveni delavec vam mora pokazati mesta injiciranja v predelu trebuha, ki jih lahko uporabite (slika 9). Da zmanjšate draženje kože, vsak dan izberite drugo mesto injiciranja.

2.5 Očistite kožo na mestu injiciranja, tako da jo obrišete z alkoholno blazinico.

Očiščene kože se **ne smete** dotikati ali je prekrivati.



Slika 9

3. korak: pritrditev igle

Pomembno: Za vsako injiciranje morate uporabiti novo iglo. Ponovna uporaba igel lahko povzroči okužbo.

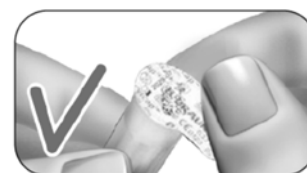
3.1 Vzemite novo iglo. Uporabljajte samo priložene igle za „enkratno uporabo“.

3.2 Prepričajte se, da zunanji pokrovček igle ni poškodovan.

3.3 Trdno držite zunanji pokrovček igle.

3.4 Prepričajte se, da jeziček, ki se odlepi, na zunanjem pokrovčku igle ni poškodovan ali zrahljan in da datum izteka roka uporabnosti še ni pretekel (slika 10).

3.5 Odstranite jeziček, tako da ga odlepate (slika 11).



Slika 10



Slika 11

Igle **ne smete** uporabiti, če je poškodovana, ima pretečen rok uporabnosti ali če sta zunanji pokrovček ali jeziček, ki se odlepi, poškodovana ali zrahljana.

Uporaba igel s pretečenim rokom uporabnosti ali igel s poškodovanim jezičkom, ki se odlepi, ali zunanjim pokrovčkom, lahko privede do okužbe. Zavržite jih v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov in vzemite novo iglo.

3.6 Privijajte zunanji pokrovček igle na navojno konico zdravila GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler ne začutite rahlega upora (slika 12).



Slika 12



Slika 13

Igle **ne smete** pritrditi preveč tesno, saj jo boste v tem primeru po injiciranju morda težko odstranili.

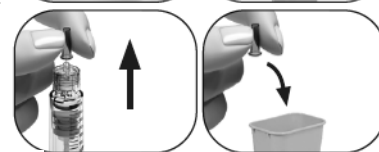
3.7 Zunanji pokrovček igle odstranite z rahlim potegom (slika 14).



Slika 14

3.8 Shranite ga za kasnejšo uporabo (slika 14).

Zunanjega pokrovčka igle **ne smete** zavreči, saj boste z njim preprečili poškodbo in okužbo zaradi vboda z iglo pri odstranjevanju igle z napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika 15

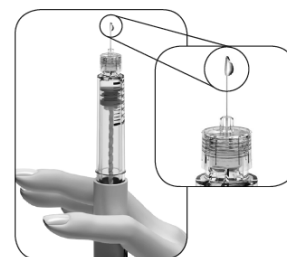
Slika 16

3.9 Držite zdravilo GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik z iglo navzgor (slika 15).

3.10 Previdno odstranite in zavrzite notranji zeleni ščitnik (slika 16).

Notranjega zelenega ščitnika **ne smete** namestiti nazaj na iglo, saj bi to lahko privedlo do poškodbe in okužbe zaradi vboda z iglo.

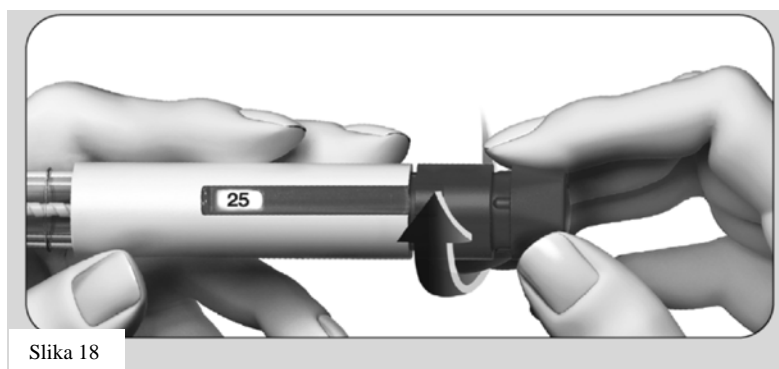
3.11 Pozorno opazujte, ali so na konici igle majhne kaplje tekočine.



Slika 17

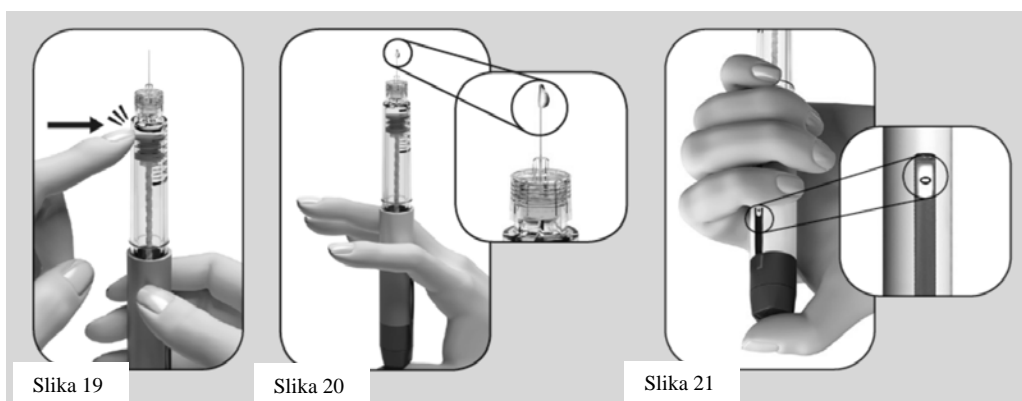
Če velja naslednje	Potem
Uporabili ste nov injekcijski peresnik	Preverite, ali je na konici igle kaplja tekočine (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> Če vidite majhno kapljo tekočine, nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka. Če ne vidite drobne kaplje na konici igle ali poleg nje, morate izvesti korake na naslednji strani, da iz pripomočka odstranite zrak.
Injekcijski peresnik ste ponovno uporabili	Ni potrebno preveriti, ali je prisotna kaplja tekočine. Nadaljujte s 4. korakom: izbira odmerka .

Če ne opazite drobnih kapelj tekočine na konici ali poleg nje, ko prvič uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik:



Slika 18

- Previdno zasukajte gumb za nastavitev odmerka naprej, dokler se v **oknu za prikaz odmerka** ne **prikaže „25“** (slika 18).
 - Zasukajte gumb za nastavitev odmerka nazaj na „25“, če ste ga presegli.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

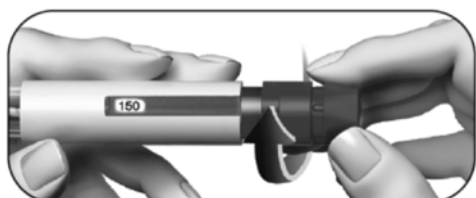
2. Držite injekcijski peresnik tako, da gleda igla navzgor.
3. S prstom nežno udarjajte po prostoru za tekočino (slika 19).
4. **Do konca** pritisnite gumb za nastavitev odmerka. Na konici igle se mora prikazati majhna kaplja tekočine (slika 20).
5. Preverite, ali je odčitek na **oknu za prikaz odmerka** „0“ (slika 21).
6. Nadaljujte na **4. korak: izbira odmerka**.

Če se majhna kaplja tekočine ne pojavi, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

4. korak: izbira odmerka

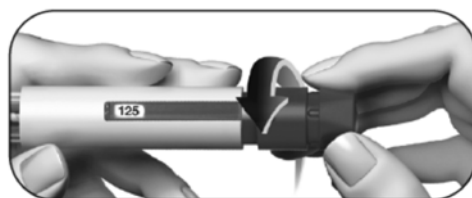
Opomba: Injekcijski peresnik vsebuje 900 i.e. folitropina alfa. Nastavitev največjega enkratnega odmerka injekcijskega peresnika je 450 i.e. Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

- 4.1 Obračajte gumb za nastavitev odmerka, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže nameravani odmerek.
- Primer: Če je vaš nameravani odmerek „150“ i.e., se prepričajte, da je v oknu za prikaz odmerka prikazana vrednost „150“ (slika 22). Injiciranje napačne količine zdravila bi lahko negativno vplivalo na vaše zdravljenje.



Slika 22

- Če želite povečati odmerek, zasukajte gumb za nastavitev odmerka **naprej** (slika 22).



Slika 23

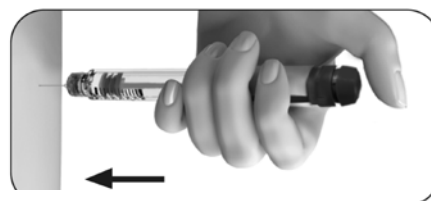
- Če ste presegli nameravani odmerek, lahko gumb za nastavitev odmerka zasukate **nazaj** (slika 23).

- 4.2. Preden preidete na naslednji korak, preverite, ali **okno za prikaz odmerka** prikazuje **celotni predpisani odmerek**.

5. korak: injiciranje odmerka

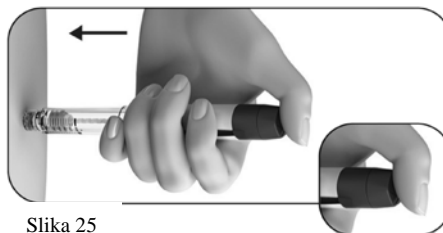
Pomembno: Odmerek injicirajte tako, kot vas je naučil zdravstveni delavec.

5.1 Počasi zabodite celo iglo v kožo (slika 24).



Slika 24

5.2 Palec položite na sredino gumba za nastavitev odmerka. **Počasi ga pritisnite navzdol, dokler gre**, in držite, dokler ni injicirana celotna količina (slika 25).



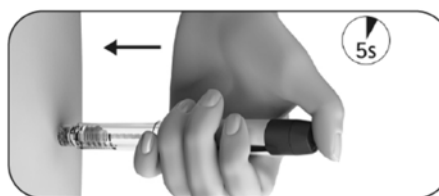
Slika 25

Opomba: Večji ko je odmerek, dlje traja injiciranje.

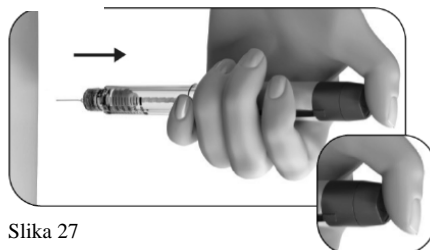
5.3 Gumb za odmerek držite navzdol vsaj 5 sekund, preden odstranite iglo iz kože (slika 26).

- Številka, prikazana v **okencu za prikaz odmerka**, se vrne na „0“.
- Po vsaj 5 sekundah izvlecite iglo iz kože, **medtem ko še vedno držite pritisnjen gumb za nastavitev odmerka** (slika 27).
- Ko iglo izvlečete iz kože, izpustite gumb za nastavitev odmerka.

Gumba za odmerek **ne smete** izpustiti, dokler igle ne odstranite iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: odstranitev igle po vsakem injiciranju

6.1 Zunanji pokrovček igle postavite na ravno površino.

6.2 Držite zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik čvrsto z eno roko in potisnite iglo v zunanji pokrovček za iglo (slika 28).

6.3 Nadaljujte s potiskanjem igle s pokrovčkom na čvrsto površino, dokler ne zaslišite „klika“ (slika 29).

6.4 Primite zunanji pokrovček igle in odvijte iglo z obračanjem v nasprotni smeri (slika 30).

6.5 Iglo varno zavržite v vsebnik za odstranjevanje ostrih odpadkov (slika 31). Z iglo ravnajte previdno, da se z njo ne bi poškodovali.



Slika 28



Slika 29



Slika 30



Slika 31

Uporabljenih igel **ne smete** ponovno uporabiti ali dati drugi osebi.

7. korak: po injiciranju

7.1 Preverite, ali ste injicirali celotni odmerek:

- Preverite, ali okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“ (slika 32).

Če okno za prikaz odmerka prikazuje vrednost „0“, ste injicirali celoten odmerek.

Če je številka v oknu za prikaz odmerka **večja od „0“**, to pomeni, da je zdravilo GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik prazen. Niste prejeli celega predpisanega odmerka, zato morate izvesti korak 7.2 spodaj.

7.2 Dokončajte z delno injekcijo (le po potrebi):

- **Okno za prikaz odmerka** prikazuje manjkajočo količino, ki jo morate injicirati z novim injekcijskim



Slika 32

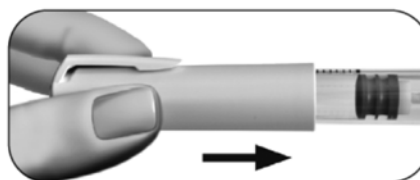


Slika 33

peresnikom. V prikazanem primeru je manjkajoča količina „50“ i.e. (slika 33). Za dokončanje odmerka z drugim injekcijskim peresnikom ponovite korake od 1 do 8.

8. korak: shranjevanje zdravila GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik

- 8.1 Namestite pokrovček injekcijskega peresnika nazaj na peresnik, da preprečite okužbo (slika 34).
- 8.2 Injekcijski peresnik shranjujte z nameščenim pokrovčkom na varnem mestu in kot je opisano v navodilu za uporabo.
- 8.3 Ko je injekcijski peresnik prazen, vprašajte zdravstvenega delavca, kako ga zavreči.



Slika 34

Injekcijskega peresnika **ne smete** shranjevati s pritrjeno iglo, saj bi to lahko povzročilo okužbo. Zdravila GONAL-f napoljenega injekcijskega peresnika **ne smete** ponovno uporabiti, če vam je padel ali če je počen ali poškodovan, saj bi to lahko povzročilo poškodbo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

1 Številka dneva zdravljenja	2 Datum	3 Čas	4 Volumen injekcijskega peresnika 900 i.e./1,44 ml	5 Predpisan i odmerek	6 7 8 Okno za prikaz odmerka	
					6 Količina, nastavljena za injiciranje	7 8 Količina, ki jo je treba nastaviti za drugo injekcijo
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom
	/	:	900 i.e.		<input type="checkbox"/> Če je "0", je injiciranje končano	<input type="checkbox"/> Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo Injicirajte to količinoz novim injekcijskim peresnikom

Ta navodila za uporabo so bila nazadnje revidirana dne: {MM/LLLL}.