**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

*<GONAL-f 75 IU>*

Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)\*, еквивалентни на 75 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 75 IU.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Всеки многодозов флакон съдържа 87 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)\*, (еквивалентни на 1 200 IU), с цел да се осигурят 77 микрограма (еквивалентни на 1 050 IU) в 1,75 ml.Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

*<GONAL-f 450 IU>*

Всеки многодозов флакон съдържа 44 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)\*, (еквивалентни на 600 IU), с цел да се осигурят 33 микрограма (еквивалентни на 450 IU) в 0,75 ml. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r‑hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

*Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Помощно вещество с известно действие: Реконституираният разтвор съдържа 9,45 mg бензилов алкохол на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Външен вид на праха: бели лиофилизирани пелети.

Външен вид на разтворителя: бистра безцветна течност.

pH на реконституирания разтвор е 6,5‑7,5.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

При възрастни жени

* Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
* Стимулиране едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистирани репродуктивни технологии (АРT) като in vitro‑оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гаметa и интрафалопиев трансфер на зиготa.
* GONAL‑f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежки нарушения в секрецията на LH и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят при ниво на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

При възрастни мъже

* GONAL‑f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията с GONAL‑f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

Дозировка

Препоръките за дозиране на GONAL‑f са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на GONAL‑f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от понастоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по‑долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по‑ниска кумулативна доза и по‑кратка продължителност на лечението с GONAL‑f в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по‑ниска обща доза GONAL‑f от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум риска от нежелана овариална свръхстимулация. Вижте точка 5.1.

*Additional <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Между еквивалентни дози от еднодозовата форма и многодозовата форма на GONAL‑f е демонстрирана биоеквивалентност.

Следната таблица показва количествата, които трябва да се приложат, за да се осигури предписаната доза:

|  |  |
| --- | --- |
| **Доза (IU)** | **Количество за инжектиране (ml)** |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

*Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)*

GONAL‑f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75‑150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7‑дневни или, ако е необходимо, на 14‑дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4‑седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилагания цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по‑висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r‑hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24‑48 часа след последната инжекция GONAL‑f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по‑ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

*Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro‑оплождане или други асистирани репродуктивни технологии*

Често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150‑225 IU GONAL‑f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24‑48 часа след последната инжекция GONAL‑f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r‑hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничeн контрол на нивата му, понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с GONAL‑f започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150‑225 IU GONAL‑f през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

*Жени с ановулация, дължаща се на тежки нарушения в секрецията на LH и FSH*

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с GONAL‑f в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL‑f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75‑150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7‑14 дни и в количества от 37,5‑75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най‑много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r‑hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24‑48 часа след последните инжекции с GONAL‑f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по‑ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл.

*Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм*

GONAL‑f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

*Старческа възраст*

Няма съответно приложение на GONAL‑f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL‑f при пациенти в старческа възраст не са установени.

*Бъбречно или чернодробно увреждане*

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL‑f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

*Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на GONAL‑f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL‑f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL‑f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL‑f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

*<GONAL-f 75 IU>*

Мястото на инжектиране трябва да се променя ежедневно.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Тъй като многодозовата форма на GONAL‑f е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

Поради локална реактивност към бензилов алкохол, не трябва да се поставя инжекция на едно и също място в последователни дни.

Индивидуалните флакони с реконституиран разтвор са предназначени само за един пациент.

За указания относно реконституирането и приложението на GONAL‑f прах и разтворител за инжекционен разтвор вижте точка 6.6 и листовката.

**4.3 Противопоказания**

* свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
* тумори на хипоталамуса или на хипофизата
* овариална хиперплазия или овариални кисти, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза
* гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология
* карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL‑f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

* първична овариална недостатъчност
* малформации на половите органи, несъвместими с бременност
* фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
* първична тестикуларна недостатъчност

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL‑f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL‑f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най‑ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL‑f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренокортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL‑f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL‑f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7‑14 дни и в количества от 37,5‑75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL‑f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL‑f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

*Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)*

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по‑често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър ≥ 14 mm при ановулация; ≥ 20 фоликула с диаметър ≥ 12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL‑f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по‑тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо ≥ 40 фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най‑често той се развива след спиране на хормоналното лечение и достига максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на AРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

*Многоплодна бременност*

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По‑голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

*Загуба на плода*

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по‑висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

*Ектопична бременност*

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по‑висока, отколкото в общата популация.

*Неоплазми на половата система*

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

*Вродени малформации*

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по‑висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

*Тромбоемболични инциденти*

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL‑f/hCG няма ефект. GONAL‑f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL‑f съдържа натрий, по‑малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

*Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Разтворител, съдържащ бензилов алкохол

След реконституиране с предоставения разтворител, този лекарствен продукт съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на GONAL‑f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL‑f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с GONAL‑f.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL‑f.

Кърмене

GONAL‑f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL‑f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се GONAL‑f да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Най‑често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван e лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкият СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000).

Лечение при жени

*Нарушения на имунната система*

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

*Нарушения на нервната система*

Много чести: Главоболие

*Съдови нарушения*

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

*Стомашно‑чревни нарушения*

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4).

Редки: Усложнения на тежък СОХС

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

*Нарушения на имунната система*

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: Акне

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

*Изследвания*

Чести: Повишаване на теглото

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на GONAL‑f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

**5. Фармакологични свойства**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, ATC код: G03GA05.

При жени най‑важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с GONAL‑f е да се развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r‑hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблицата по‑долу) и при предизвикване на овулация, GONAL‑f е бил по-мощен от уринарния FSH от гледна точка на по‑ниската обща доза и по‑краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ GONAL‑f, в по‑ниска обща доза и за по‑кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по‑голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL‑f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | уринарен FSH  (n = 116) |
| Брой на получените ооцити | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Необходими дни за стимулация на FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Нужда от повишаване на дозата (%) | 56,2 | 85,3 |

Разликите между двете групи са статистически значими (p< 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL‑f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при краен полуживот от около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При повторно инжектиране фолитропин алфа акумулира трикратно, като се постигат равновесни нива за 3‑4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

A*dditional in <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

При зайци лекарствената форма, реконституирана с 0,9% бензилов алкохол, и 0,9% бензилов алкохол самостоятелно са дали като резултат леки кръвоизливи и не много остро възпаление след прилагане на единична подкожна инжекция или съответно леки възпалителни и дегенеративни изменения след прилагане на единична мускулна инжекция.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL‑f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

*<GONAL-f 75 IU >*

Прах

Захароза

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

Метионин

Полисорбат 20

Фосфорна киселина, концентрирана

Натриев хидроксид

Разтворител

Вода за инжекции

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Прах

Захароза

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

Фосфорна киселина, концентрирана

Натриев хидроксид

Разтворител

Вода за инжекции

Бензилов алкохол

**6.2 Несъвместимости**

*<GONAL-f 75 IU>*

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3 Срок на годност**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 години.

За незабавна и еднократна употреба веднага след отваряне и реконституиране на разтвора.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

2 години.

Реконституираният разтвор е стабилен за период от 28 дни при температура под 25˚С.

**6.4 Специални условия на съхранение**

*<GONAL-f 75 IU>*

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Преди реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят от 1 ml за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 1 ml (стъкло тип І) с гумена запушалка.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 флакона с 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с разтворител.

Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 2 ml (стъкло тип І) с гумена запушалка. Спринцовките за приложение от полипропилен с предварително поставена игла от неръждаема стомана, също са включени в опаковката.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 флакон прах и една предварително напълнена спринцовка с разтворител и 15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 1 ml (стъкло тип І) с гумена запушалка. Спринцовките за приложение от полипропилен с предварително поставена игла от неръждаема стомана, също са включени в опаковката.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 флакон прах и една предварително напълнена спринцовка с разтворител и 6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

*<GONAL-f 75 IU>*

Само за еднократна употреба.

GONAL‑f трябва да бъде реконституиран с разтворителя преди употреба (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител” в листовката.

GONAL‑f може да бъде реконституиран с лутропин алфа и приложен едновременно като една инжекция. В този случай първо трябва да се реконституира разтворът на лутропин алфа и след това в него да се реконституира прахът на GONAL‑f.

Проучванията показват, че едновременното приложение с лутропин алфа не променя значително активността, стабилността, фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на активните вещества.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах трябва да се реконституира с 2 ml предоставен разтворител преди употреба.

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се реконституира с други опаковки GONAL‑f.

Осигуреният разтворител в предварително напълнена спринцовка трябва да се използва само за реконституиране и след това да бъде изхвърлен в съответствие с местнитe изисквания. Многодозовата кутия на GONAL‑f съдържа комплект спринцовки за приложение, които са градуирани в FSH единици. Освен това може да се използва и спринцовка от 1 ml, градуирана в ml, с предварително поставена игла за подкожно приложение (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител” в листовката.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах трябва да се реконституира с 1 ml предоставен разтворител преди употреба.

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се реконституира с други опаковки GONAL‑f.

Осигуреният разтворител в предварително напълнена спринцовка трябва да се използва само за реконституиране и след това да бъде изхвърлен в съответствие с местнитe изисквания. Многодозовата кутия на GONAL‑f съдържа комплект спринцовки за приложение, които са градуирани в FSH единици. Освен това може да се използва и спринцовка от 1 ml, градуирана в ml, с предварително поставена игла за подкожно приложение (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител” в листовката.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL-f 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от разтвора съдържа 600 IU фолитропин алфа (follitropin alfa)\* (еквивалентни на 44 микрограма).

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Всяка предварително напълнена многодозова писалка доставя 150 IU (еквивалентни на 11 микрограма) в 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Всяка предварително напълнена многодозова писалка доставя 300 IU (еквивалентни на 22 микрограма) в 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Всяка предварително напълнена многодозова писалка доставя 450 IU (еквивалентни на 33 микрограма) в 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Всяка предварително напълнена многодозова писалка доставя 900 IU (еквивалентни на 66 микрограма) в 1,5 ml.

\* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r‑hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7‑7,3.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

При възрастни жени

* Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
* Стимулиране едновременното развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистирани репродуктивни технологии (АРT) като in vitro‑оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гаметa и интрафалопиев трансфер на зиготa.
* GONAL‑f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) се препоръчва за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежки нарушения в секрецията на LH и FSH. При клиничните проучвания такива пациентки се определят при ниво на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l.

При възрастни мъже

* GONAL‑f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията с GONAL‑f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

Дозировка

Препоръките за дозиране на GONAL‑f са същите, които важат и за уринарния FSH. Клиничната оценка на GONAL‑f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението не трябва да се различават от понастоящем прилаганите при терапия с лекарствени продукти, съдържащи уринарен FSH. Препоръчително е да се спазват посочените по‑долу начални дози.

Сравнителните клинични проучвания са показали, че средно пациентите се нуждаят от по‑ниска кумулативна доза и по‑кратка продължителност на лечението с GONAL‑f в сравнение с уринарния FSH. Поради това се приема, че е уместно да се прилага по‑ниска обща доза GONAL‑f от обикновено използваната при уринарния FSH, не само за да се оптимизира развитието на фоликулите, но също и за да се сведе до минимум риска от нежелана овариална свръхстимулация. Вижте точка 5.1.

Между еквивалентни дози от еднодозовата форма и многодозовата форма на GONAL‑f е демонстрирана биоеквивалентност.

*Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)*

GONAL‑f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

Често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75‑150 IU FSH дневно, която се увеличава за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7‑дневни или, ако е необходимо, на 14‑дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и/или измерване нивото на секреция на естроген. Максималната дневна доза обикновено не надвишава 225 IU FSH. Ако след 4‑седмично лечение не бъде постигнат адекватен отговор, прилагания цикъл трябва да се прекрати и пациентката трябва да бъде изследвана допълнително, след което тя може да започне отново терапия с по‑висока начална доза, отколкото в прекратения цикъл.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r‑hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24‑48 часа след последната инжекция GONAL‑f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване (ВМО).

При постигане на прекомерен отговор, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по‑ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

*Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro‑оплождане или други асистирани репродуктивни технологии*

Често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация включва прилагането на 150‑225 IU GONAL‑f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла. Лечението продължава до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите (установена чрез измерване концентрациите на естроген в серума и/или ултразвуково изследване), като дозата се коригира според отговора на пациентката, обикновено до не повече от 450 IU дневно. Обикновено адекватна степен на фоликулно развитие се достига средно на 10-ия ден от лечението (в диапазон от 5 до 20 дни).

24‑48 часа след последната инжекция GONAL‑f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r‑hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

За потискане на ендогенната хиперсекреция на LH и тоничeн контрол на нивата му, понастоящем обикновено се прилага супресия с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH). Според обичайно използвания протокол, лечението с GONAL‑f започва приблизително 2 седмици след началото на лечението с агонист, като и двете продължават до постигане на адекватна степен на развитие на фоликулите. Например, след двуседмично лечение с агонист се прилагат 150‑225 IU GONAL‑f през първите 7 дни. След това дозата се коригира според овариалния отговор.

Клиничният опит с ИВО сочи, че като цяло степента на успеваемост на лечението се задържа на едно и също ниво по време на първите четири опита и след това постепенно спада.

*Жени с ановулация, дължаща се на тежки нарушения в секрецията на LH и FSH*

При жени с нарушена секреция на LH и FSH (хипогонадотропен хипогонадизъм) целта на лечението с GONAL‑f в комбинация с лутропин алфа е да се развие единичен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL‑f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Тъй като тези пациентки са с аменорея и ниска ендогенна секреция на естрогени, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75‑150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7‑14 дни и в количества от 37,5‑75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най‑много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r‑hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24‑48 часа след последните инжекции с GONAL‑f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено ВМО.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по‑ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл.

*Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм*

GONAL‑f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

*Старческа възраст*

Няма съответно приложение на GONAL‑f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL‑f при пациенти в старческа възраст не са установени.

*Бъбречно или чернодробно увреждане*

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL‑f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

*Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на GONAL‑f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL‑f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL‑f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL‑f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка GONAL‑f с многодозов патрон е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и инструкциите за употреба.

**4.3 Противопоказания**

* свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
* тумори на хипоталамуса или на хипофизата
* овариална хиперплазия или овариални кисти, които не се дължат на синдром на овариална поликистоза
* гинекологични кръвотечения с неизвестна етиология
* карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL‑f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

* първична овариална недостатъчност
* малформации на половите органи, несъвместими с бременност
* фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
* първична тестикуларна недостатъчност

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL‑f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL‑f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най‑ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL‑f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренокортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL‑f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL‑f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва на интервали от 7‑14 дни и в количества от 37,5‑75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL‑f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL‑f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

*Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)*

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по‑често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват синдром на овариална поликистоза, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол (напр. > 900 pg/ml или > 3 300 pmol/l при ановулация; > 3 000 pg/ml или > 11 000 pmol/l при АРТ) и голям брой развиващи се овариални фоликули (напр. > 3 фоликула с диаметър ≥ 14 mm при ановулация; ≥ 20 фоликула с диаметър ≥ 12 mm при АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL‑f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по‑тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация като серумно ниво на естрадиол > 5 500 pg/ml или > 20 200 pmol/l и/или общо ≥ 40 фоликула, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най‑често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на AРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

*Многоплодна бременност*

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По‑голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

*Загуба на плода*

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по‑висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

*Ектопична бременност*

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по‑висока, отколкото в общата популация.

*Неоплазми на половата система*

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

*Вродени малформации*

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по‑висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

*Тромбоемболични инциденти*

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL‑f/hCG няма ефект. GONAL‑f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL‑f съдържа натрий, по‑малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Едновременното приложение на GONAL‑f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL‑f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими лекарствени взаимодействия по време на терапия с GONAL‑f.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по‑малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL‑f.

Кърмене

GONAL‑f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL‑f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Очаква се GONAL‑f да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Най‑често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкият СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000).

Лечение при жени

*Нарушения на имунната система*

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

*Нарушения на нервната система*

Много чести: Главоболие

*Съдови нарушения*

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

*Стомашно‑чревни нарушения*

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

*Нарушения на имунната система*

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: Акне

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

*Изследвания*

Чести: Повишаване на теглото

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Ефектът от предозирането на GONAL‑f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

**5. Фармакологични свойства**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, ATC код: G03GA05.

При жени най‑важният ефект от парентералното приложение на FSH е развитието на зрели Граафови фоликули. При жени с ановулация целта на лечението с GONAL‑f е да се развие един единствен зрял Граафов фоликул, от който да се освободи ооцитът след прилагането на hCG.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум < 1,2 IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r‑hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при АРТ (вж. таблицата по‑долу) и при предизвикване на овулация, GONAL‑f е бил по-мощен от уринарния FSH от гледна точка на по‑ниската обща доза и по‑краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При АРТ GONAL‑f, в по‑ниска обща доза и за по‑кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по‑голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL‑f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | уринарен FSH  (n = 116) |
| Брой на получените ооцити | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Необходими дни за стимулация на FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Нужда от повишаване на дозата (%) | 56,2 | 85,3 |

Разликите между двете групи са статистически значими (p< 0,05) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL‑f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при краен полуживот от около един ден. Стационарният обем на разпределение и общият клирънс са съответно 10 l и 0,6 l/h. Една осма част от дозата фолитропин алфа се екскретира с урината.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е около 70%. При повторно инжектиране фолитропин алфа акумулира трикратно, като се постигат равновесни нива за 3‑4 дни. При жени с потисната ендогенна секреция на гонадотропин фолитропин алфа ефективно стимулира фоликулното развитие и стероидогенезата, въпреки че нивата на LH не могат да бъдат измерени.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL‑f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Полоксамер 188

Захароза

Метионин

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

мета‑крезол

Фосфорна киселина, концентрирана

Натриев хидроксид

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

2 години.

След отваряне, лекарственият продукт може да се съхранява най‑много 28 дни при температура под 25˚С. Пациентът трябва да запише датата на първото използване върху предварително напълнената писалка GONAL‑f.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник. (2°C‑8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява до 3 месеца при температура под 25°C без да се поставя отново в хладилник. Продуктът трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение в периода на използване, вижте точка 6.3.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 4 игли за приложение с писалката.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 8 игли за приложение с писалката.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 12 игли за приложение с писалката.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 20 игли за приложение с писалката.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте инструкциите за употреба..

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по‑късно от 28 дни след първата употреба.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL-f 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

Иглите трябва да се изхвърлят незабавно след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

EU/1/95/001/000

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

EU/1/95/001/033

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

EU/1/95/001/034

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

EU/1/95/001/035

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

# A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Швейцария

или

Merck S.L.

C/Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

Испания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Италия

# Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

# В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

# Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

* **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

* по искане на Европейската агенция по лекарствата;
* винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)*.*

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

# A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**GONAL-f 75 IU, КУТИЯ ОТ 1, 5, 10 ФЛАКОНА И 1, 5, 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

**2. ОБЯвяване на актИвното(ИТЕ) вещество(а)**

Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 75 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 75 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат монохидрат, метионин, полисорбат 20, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.

Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И количество в една опаковка**

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтворител.

5 флакона с прах за инжекционен разтвор.

5 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител.

10 флакона с прах за инжекционен разтвор.

10 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител.

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява на МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

**8. дата на изтичане НА срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всеки неизползван разтвор да се изхвърля.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/025 1 флакон с прах за инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с разтворител

EU/1/95/001/026 5 флакона с прах за инжекционен разтвор

5 предварително напълнени спринцовки с разтворител

EU/1/95/001/027 10 флакона с прах за инжекционен разтвор

10 предварително напълнени спринцовки с разтворител

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

Партида на разтворителя:

**14. начин на отпускане**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal‑f 75 iu

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**минимум данни, които трябва да съдържат малките единични първични опаковки**

**GONAL‑f 75 IU, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 75 IU прах за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

s.c.

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

**4. ПаРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ като МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

75 IU

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, които трябва да съдържат малките единични първични опаковки**

**Gonal-f 75 IU, ЕТИКЕТ НА** **предварително напълнената спринцовка С разтворител**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИщА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за прах за инжекционен разтвор на GONAL‑f

вода за инжекции

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

**4. партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

1 ml/предварително напълнена спринцовка

**6. друго**

**данни, които трябва да съдържа вториЧнАТА опаковкА**

**GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, КУТИЯ ОТ ЕДИН ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на активното(ИТЕ) вещество(а)**

Всеки многодозов флакон съдържа 87 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 1200 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

**3. списък на помощните вещества**

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.

Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%.

**4. лекарствена форма и количество в една опаковка**

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Само за многократно инжектиране.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява НА МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

Наличната предварително напълнена спринцовка с разтворител трябва да се използва само за разтваряне.

Флаконът с реконституирания разтвор трябва да се използва само за един пациент.

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Преди разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърля след 28 дни.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/021 1 флакон с прах за инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с разтворител

15 спринцовки за еднократна употреба

**13. партиден номер**

Партида:

Партида на разтворителя:

**14. начин на отпускане**

**15. указания за употреба**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal‑f 1050 iu

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, които трябва да съдържат малките единични първични опаковки**

**GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

s.c.

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

**4. дата на РЕКОНСТИТУИРАНЕ**

Дата:

**5. партиден номер**

Lot

**6. съдържание като маса, обем или единици**

1 200 IU/флакон

**7. другo**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за употреба с GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml

вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ на СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. Партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

2 ml/предварително напълнена спринцовка

**6. друго**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, кутия от 1 флакон и 1 предваритЕлно напълнена спринцовка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на актИвното(ИТЕ) вещество(а)**

Всеки многодозов флакон съдържа 44 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 600 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

**3. списък на ПОМOЩНИТЕ вещества**

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.

Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%.

**4. лекарствена ФОРМА И количество в една опаковка**

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтворител.

6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Само за многократно инжектиране.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява НА МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

Наличната предварително напълнена спринцовка с разтворител трябва да се използва само за разтваряне.

Флаконът с реконституирания разтвор трябва да се използва само за един пациент.

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Преди разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всеки неизползван разтвор да се изхвърля след 28 дни.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/031 1 флакон с прах за инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с разтворител

6 спринцовки за еднократна употреба

**13. партиден номер**

Партида:

Партида на разтворителя:

**14. начин на отпускане**

**15. указания за употреба**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal‑f 450 iu

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, които трябва да съдържат малките единични първични опаковки**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ML, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах за инжекционен разтвор

фолитропин алфа

s.c.

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

**4. дата на реконституиране**

Дата:

**5. партиден номер**

Lot

**6. съдържание като маса, обем или единици**

600 IU/флакон

**7. другo**

**МИНИМУМ ДАННИ, които трябва да съдържат малките единични първични опаковки**

**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА с РАЗТВОРИТЕЛ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Разтворител за употреба с GONAL‑f 450 IU/0,75 ml

вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ на СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

1 ml/предварително напълнена спринцовка

**6. ДРУГО**

**данни, които трябва да съдържа вториЧнАТА опаковкА**

**Gonal-f 150 IU/0,25 ML ПИСАЛКА, кутия с 1 предварително напълнена писалкА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на активното(ИТЕ) вещество(а)**

Всяка предварително напълнена многодозова писалка доставя 150 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 11 микрограма на 0,25 ml.

Фолитропин алфа, 600 IU/ml (еквивалентни на 44 микрограма/ml)

**3. списък на помощните вещества**

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метакрезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**4. лекарствена ФОРМА И количество в една опаковка**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 многодозова предварително напълнена писалка

4 инжекционни игли

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява НА МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

По време на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя в хладилник и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството може да се съхранява до 28 дни при температура под 25˚С.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/000 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

4 игли

**13. партиден номер**

Партида:

**14. начин на отпускане**

**15. Указания за употреба**

**16. информация на брайлова азбука**

gonal‑f 150 iu/0,25 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПИСАЛКАТА**

**GONAL‑f 150 IU/0,25 ml писалка, стикер**

*Ще се добави стикер, за да може пациентът да запише датата на първата употреба.*



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL‑f 150 IU/0,25 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

подкожно приложение

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ на СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

Срок на годност след първа употреба: 28 дни

**4. Партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

150 IU/0,25 ml

**6. друго**

**данни, които трябва да съдържа вториЧнАТА опаковкА**

**Gonal-f 300 IU/0,5 ML ПИСАЛКА, кутия с 1 предварително напълнена писалкА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на активното(ИТЕ) вещество(а)**

Всяка предварително напълнена, многодозова писалка доставя 300 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 22 микрограма на 0,5 ml.

Фолитропин алфа, 600 IU/ml (еквивалентни на 44 микрограма/ml).

**3. списък на помощните вещества**

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**4. лекарствена ФОРМА И количество в една опаковка**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 многодозова предварително напълнена писалка

8 инжекционни игли

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява НА МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

По време на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя в хладилник и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството може да се съхранява до 28 дни при температура под 25˚С.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/033 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

8 игли

**13. партиден номер**

Партида:

**14. начин на отпускане**

**15. Указания за употреба**

**16. информация на брайлова азбука**

gonal‑f 300 iu/0,5 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПИСАЛКАТА**

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml писалка, стикер**

*Ще се добави стикер, за да може пациентът да запише датата на първата употреба.*



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

подкожно приложение

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ на СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

Срок на годност след първа употреба: 28 дни

**4. Партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

300 IU/0,5 ml

**6. друго**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Gonal-f 450 IU/0,75 ML, КУТИЯ С 1 предварително напълнена писалка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на актИвното(ИТЕ) вещество(а)**

Всяка предварително напълнена, многодозова писалка доставя 450 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 33 микрограма на 0,75 ml.

Фолитропин алфа, 600 IU/ml (еквивалентни на 44 микрограма/ml).

**3. списък на помощните вещества**

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**4. лекарствена ФОРМА И количество в една опаковка**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 многодозова предварително напълнена писалка

12 инжекционни игли

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява на МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

По време на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя в хладилник и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството може да се съхранява до 28 дни при температура под 25°С.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/034 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

12 игли

**13. партиден номер**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТпУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal‑f 450 iu/0,75 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАнни, които трябва да съдържа писалката**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml писалка, стикер**

*Ще се добави стикер, за да може пациентът да запише датата на първата употреба.*



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ** **ОПАКОВКИ**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

подкожно приложение

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

Срок на годност след първа употреба: 28 дни

**4. партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

450 IU/0,75 ml

**6. друго**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**GONAL-f 900 IU/1,5 ML ПИСАЛКА, КУТИЯ с 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

**2. ОБявяване на активното(ИТЕ) вещество(а)**

Всяка предварително напълнена, многодозова писалка доставя 900 IU фолитропин алфа, еквивалентни на 66 микрограма на 1,5 ml.

Фолитропин алфа, 600 IU/ml (еквивалентни на 44 микрограма/ml).

**3. списък на помощните вещества**

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**4. лекарствена форма и количество в една опаковка**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 многодозова предварително напълнена писалка

20 инжекционни игли

**5. начин на приложение и път(ища) На въвеждане**

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

**6. специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява НА МЯСТО ДАЛЕЧе ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА на ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. други специални предупреждения, ако е необходимо**

**8. дата на изтичане на срока на годност**

Годен до:

**9. специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

По време на срока на годност лекарството може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца, без да се поставя в хладилник и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството може да се съхранява до 28 дни при температура под 25°С.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Нидерландия

**12. номер(а) на разрешението за употреба**

EU/1/95/001/035 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

20 игли

**13. партиден номер**

Партида:

**14. начин на отпускане**

**15. указания за употреба**

**16. информация на брайлова азбука**

gonal‑f 900 iu/1,5 ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПИСАЛКАТА**

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ml писалка, стикер**

*Ще се добави стикер, за да може пациентът да запише датата на първата употреба.*



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И път(ища) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа

подкожно приложение

**2. начин на прилОЖЕНИЕ**

**3. дата на изтичане на срока на годност**

EXP

Срок на годност след първа употреба: 28 дни

**4. партиден номер**

Lot

**5. съдържание като маса, обем или единици**

900 IU/1,5 ml

**6. друго**

# Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

*<GONAL-f 75 IU ‑ pre-filled syringe>*

**GONAL‑f 75 IU прах и разтворител**

**за инжекционен разтвор**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител**

**за инжекционен разтвор**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител**

**за инжекционен разтвор**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
* Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява GONAL‑f и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL‑f

3. Как да използвате GONAL‑f

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате GONAL‑f

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител

**1. Какво представлява GONAL‑f и за какво се използва**

**Какво представлява GONAL‑f**

GONAL‑f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа”. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон” (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини”. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

**За какво се използва GONAL‑f**

**При възрастни жени** GONAL‑f се използва:

* за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат”.
* заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа” („лутеинизиращ хормон” или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация, тъй като организмът им произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
* за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържа яйцеклетка) при жени, подложени на асистирани репродуктивни технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете) като „ин-витро*‑*оплождане”, „интрафалопиев трансфер на гамета” или „интрафалопиев трансфер на зигота”.

**При възрастни мъже** GONAL‑f се използва:

* заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин” (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL‑f**

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

**Не използвайте GONAL‑f**

* ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
* ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
* ако сте **жена**:
  + с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
  + с вагинално кървене с неясен произход.
  + с рак на яйчниците, матката или гърдата.
  + ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
* ако сте **мъж**:
* с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL‑f, ако някое от изброените по‑горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирини, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

* кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
* ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.

В случай на описаните по‑горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на СОХС. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гади Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на СОХС е по‑малко вероятна. Лечението с GONAL‑f рядко причинява тежък СОХС, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате СОХС, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL‑f, съществува по‑голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най‑често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL‑f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност e свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по‑голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по‑висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL‑f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSHв кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL‑f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL‑f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца

GONAL‑f не е показан за употреба при деца.

**Други лекарства и GONAL‑f**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

* Ако използвате GONAL‑f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
* Ако използвате GONAL‑f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по‑висока доза GONAL‑f за образуване на фоликули.

**Бременност и кърмене**

Не използвайте GONAL‑f, ако сте бременна или кърмите.

**Шофиране и работа с машини**

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

**GONAL‑f съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по‑малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

*<GONAL-f 1050 IU > + <GONAL-f 450 IU>*

**GONAL-f съдържа натрий и бензилов алкохол**

Това лекарство съдържа по‑малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Когато се приготвя с предоставения разтворител, това лекарство съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

**3. Как да използвате GONAL‑f**

Винаги използвайте това лекарствоточно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт\.

**Използване на това лекарство**

* GONAL‑f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* Приготвеният разтвор може да се използва за няколко инжекции.
* Първата инжекция GONAL‑f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
* Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да инжектирате GONAL‑f, преди да можете да си инжектирате лекарството сами.
* Ако прилагате сами GONAL‑f, моля прочетете и следвайте внимателно инструкциите в края на тази листовка под заглавието „Как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител”.

**Какво количество да използвате**

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по‑долу, са посочени в международни единици (IU).

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по‑долу, са посочени в международни единици (IU), което съответства на градуирането на спринцовките за приложение, предоставени в опаковката.

Ако използвате друга спринцовка, която показва милилитри (ml) вместо IU, трябва да вземете правилното количество за инжектиране в ml от следната таблица:

|  |  |
| --- | --- |
| Доза за инжектиране (IU) | Обем за инжектиране (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Жени**

**Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация**

* GONAL‑f обикновено се прилага ежедневно.
* Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL‑f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
* Обичайната начална доза GONAL‑f е 75 до 150 IU всеки ден.
* Вашата доза GONAL‑f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
* Максималната дневна доза GONAL‑f обикновено е не по‑висока от 225 IU .
* Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f. Най‑доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 4 седмици, този цикъл на лечение с GONAL‑f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑ниска от предишната.

**Ако нямате овулация, нямате менструация и при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH**

* Обичайната начална доза GONAL‑f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
* Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
* Вашата доза GONAL‑f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
* Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f и лутропин алфа. Най‑доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване чрез въвеждане на сперма в маточната кухина.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL‑f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL‑f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑ниска от предишната.

**Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология**

* Обичайната начална доза GONAL‑f е 150 до 225 IU всеки ден, от ден 2 или 3 на цикъла Ви на лечение.
* Дозата GONAL‑f може да се увеличи според достигнатия отговор. Максималната дневна доза е 450 IU.
* Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Това отнема обикновено около 10 дни, но може да варира между 5 и 20 дни. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
* Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

В други случаи Вашият лекар може първо да попречи на овулацията Ви чрез прилагане на агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH). След това се започва лечение с GONAL‑f приблизително две седмици след започване на лечението с агониста. След това GONAL‑f и агонистът на GnRH се прилагат едновременно до развитие на фоликулите до желаното ниво. Например, след двуседмично лечение с агонист на GnRH се прилагат 150 до 225 IU GONAL‑f в продължение на 7 дни. След това дозата се коригира според отговора на яйчниците.

**Мъже**

* Обичайната доза GONAL‑f е 150 IU заедно с hCG.
* Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
* Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL‑f**

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL‑f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който е описан в точка 4. СОХС, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, СОХС).

**Ако сте пропуснали да използвате GONAL‑f**

Ако сте пропуснали да използвате GONAL‑f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най‑скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Сериозни нежелани реакции при жени**

* Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация”. Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
* СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на теглото, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
* Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
* Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

**Сериозни нежелани реакции при мъже и жени**

* Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

**Ако забележите някоя от изброените по‑горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL‑f.**

**Други нежелани реакции при жени**

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

* Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
* Главоболие
* Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

* Болка в корема
* Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

* Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
* Астмата Ви може да се влоши.

**Други нежелани реакции при мъже**

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

* Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

* Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
* Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

* Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
* Астмата Ви може да се влоши.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате GONAL‑f**

*<GONAL-f 75 IU - pre-filled syringe>*

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона след „Годен до:” / „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL‑f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

Лекарството трябва да се употреби веднага след приготвянето му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди разваряне да не се съхранява над 25°С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL‑f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След като разтворът бъде приготвен, той може да се съхранява до 28 дни.

* Моля запишете върху флакона с GONAL‑f датата, на която сте приготвили разтвора.
* Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.
* Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
* Не използвайте разтвор на GONAL‑f, останал във флакона след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

*Additional in <GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

GONAL‑f не трябва да се прилага като смес с други лекарства в една и съща инжекция, с изключение на лутропин алфа. Проучванията са показали, че тези две лекарства могат да се смесват и да се инжектират заедно, без това да повлияе негативно върху някой от продуктите.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се прилага като смес с други лекарства в една и съща инжекция.

Препаратът GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се смесва с други опаковки GONAL‑f в един и същ флакон или спринцовка.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се прилага като смес с други лекрства в една и съща инжекция.

Препаратът GONAL‑f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се смесва с други опаковки GONAL‑f в един и същ флакон или спринцовка.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа GONAL‑f**

* Активно вещество е фолитропин алфа.

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

* Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа.
* След приготвяне на крайния инжекционен разтвор във всеки милилитър от разтвора има 75 IU (5,5 микрограма) фолитропин алфа.
* Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метионин, полисорбат 20, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.
* Разтворителят е вода за инжекции.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Всеки флакон съдържа 1 200 IU фолитропин алфа.
* След разваряне на разтвора, в 1,75 ml разтвор има 1 050 IU (77 микрограма) фолитропин алфа, което означава, че във всеки милилитър от разтвора има 600 IU (44 микрограма).
* Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.
* Разтворителят съдържа вода за инжекции и бензилов алкохол.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Всеки флакон съдържа 600 IU фолитропин алфа.
* След разваряне на разтвора, в 0,75 ml разтвор има 450 IU (33 микрограма) фолитропин алфа, което означава, че във всеки милилитър от разтвора има 600 IU (44 микрограма).
* Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид.
* Разтворителят съдържа вода за инжекции и бензилов алкохол.

**Как изглежда GONAL‑f и какво съдържа опаковката**

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

* GONAL‑f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
* Прахът представлява бели пелети в стъклен флакон.
* Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнена спринцовка, всяка съдържаща по 1 ml.

GONAL‑f се предлага в опаковки от 1, 5, 10 флакона прах със съответния брой предварително напълнени спринцовки с разтворител. Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
* Прахът представлява бели пелети в стъклен многодозов флакон.
* Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнена спринцовка, всяка съдържаща 2 ml.
* GONAL‑f се предлага в опаковки от 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител и 15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в международни единици (IU FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
* Прахът представлява бели пелети в стъклен многодозов флакон.
* Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнена спринцовка, всяка съдържаща 1 ml.
* GONAL‑f се предлага в опаковки от 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител и 6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в международни единици (IU FSH).

**Притежател на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

**Производител**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

**Дата на последно преразглеждане на листовката: {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

**КАК ДА ПРИГОТВИТЕ И ИЗПОЛЗВАТЕ GONAL‑f ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ**

* Този раздел обяснява как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител.
* Преди да започнете приготвянето, моля, първо прочетете изцяло тези указания.
* Поставяйте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

**1. Измийте ръцете си и намерете чисто място**

* Важно е Вашите ръце и материалите, които използвате, да са максимално чисти.
* Подходящо място е чиста маса или кухненска повърхност.

**2. Съберете всичко, което Ви е необходимо и го подредете:**

* 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворителя (бистрата течност)
* 1 флакон, съдържащ GONAL‑f (белия прах)
* 1 игла за разтваряне
* 1 фина игла за инжектиране под кожата

В опаковката не са включени:

* 2 тампона, напоени със спирт
* 1 контейнер за остри предмети

**3. Приготвяне на разтвора**

* Махнете предпазните капачки от флакона с прах и от предварително напълнената спринцовка.
* Поставете иглата за разтваряне върху предварително напълнената спринцовка, вкарайте я във флакона с прах и бавно инжектирайте цялото количество разтворител. Леко завъртете без да изваждате спринцовката. Не разклащайте.
* Проверете дали полученият разтвор е бистър и дали не съдържа частици.
* Обърнете флакона нагоре и внимателно изтеглете разтвора обратно в спринцовката като издърпвате буталото.
* Махнете спринцовката от флакона и я оставете внимателно. Не докосвайте иглата и не допускайте тя да се допира до никакви повърхности.

(Ако Ви е предписан повече от един флакон GONAL‑f, бавно инжектирайте повторно разтвора в друг флакон с прах, докато целият предписан брой флакони с прах бъдат разтворени в разтворителя. Ако Ви е предписан лутропин алфа в добавка към GONAL‑f, може също така да смесите двете лекарства, вместо да ги инжектирате поотделно. След като разтворите праха лутропин алфа, изтеглете разтвора обратно в спринцовката и го инжектирайте повторно във флакона, съдържащ GONAL‑f. Щом прахът се разтвори, изтеглете разтвора обратно в спринцовката. Проверете отново дали в разтвора няма частици и, ако не е бистър, не го инжектирайте. В 1 ml разтворител може да се разтворят до три флакона с прах.)

**4. Подготвяне на спринцовката за инжектиране**

* Сменете иглата за разтваряне с тази за подкожно инжектиране.
* Отстранете всички въздушни мехурчета: ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте я с иглата нагоре и леко я почукайте, докато въздухът се събере най‑отгоре. Натиснете буталото, докато въздушните мехурчета изчезнат.



**5. Инжектиране на дозата**

* Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.
* Почистете избраното място от кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.
* Здраво прищипнете кожата и вкарайте иглата под ъгъл 45° до 90° с бързо движение.
* Инжектирайте под кожата чрез плавно натискане на буталото, както Ви е обяснено. Не инжектирайте директно във вена. Инжектирайте целия разтвор без да бързате.
* Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.



**6. След инжектирането**

Изхвърлете всички използвани материали: щом приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете безопасно всички игли и празни стъклени флакон, за предпочитане в контейнер за остри отпадъци. Всеки неупотребен разтвор трябва да бъде изхвърлен.

*<GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>*

**КАК ДА ПРИГОТВИТЕ И ИЗПОЛЗВАТЕ GONAL‑f ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ**

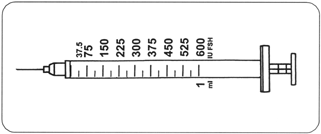
* Този раздел обяснява как да приготвите и използвате GONAL‑f прах и разтворител.
* Преди да започнете приготвянето, моля, първо прочетете изцяло тези указания.
* Поставяйте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

**1. Измийте ръцете си и намерете чисто място**

* Важно е Вашите ръце и материалите, които използвате, да са максимално чисти.
* Подходящо място е чиста маса или кухненска повърхност.

**2. Съберете всичко, което Ви е необходимо и го подредете:**

* 2 тампона, напоени със спирт
* Предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя (бистрата течност)
* Флаконът, съдържащ GONAL‑f (белия прах)
* Празна спринцовка за инжектиране (вижте илюстрацията по‑долу)



**3.** **Приготвяне на разтвора**

* Махнете предпазните капачки от флакона с прах и от предварително напълнената спринцовка.
* Вземете предварително напълнената спринцовка, вкарайте иглата във флакона с прах и бавно инжектирайте цялото количество разтворител във флакона, съдържащ праха.
* Махнете спринцовката от флакона и я изхвърлете (сложете предпазната капачка, за да избегнете нараняване).
* Този флакон съдържа няколко дози GONAL‑f. Ще трябва да го съхранявате няколко дни и да изтегляте предписаната доза всеки ден.



**4. Подготвяне на спринцовката за инжектиране**

* Леко завъртете флакона GONAL‑f, приготвен в стъпка 3, не го разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър и дали не съдържа частици.
* Вземете спринцовката за инжектиране и я напълнете с въздух като издърпате буталото до правилната доза в международни единици (IU FSH).
* Вкарайте иглата във флакона, обърнете флакона нагоре и инжектирайте въздуха във флакона.
* Изтеглете предписаната доза GONAL‑f в спринцовката за инжектиране като издърпате буталото, докато достигне правилната доза в IU FSH.



**5. Отстраняване на въздушни мехурчета**

* Ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте я с иглата нагоре и леко я почукайте, докато въздухът се събере най‑отгоре. Натиснете буталото, докато въздушните мехурчета изчезнат.



**6. Инжектиране на дозата**

* Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.
* Почистете избраното място от кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.
* Здраво прищипнете кожата и вкарайте иглата под ъгъл 45° до 90° с бързо движение.
* Инжектирайте под кожата чрез плавно натискане на буталото, както Ви е обяснено. Не инжектирайте директно във вена. Инжектирайте целия разтвор без да бързате.
* Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.



**7. След инжектирането**

* Щом приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете безопасно използваните спринцовки, за предпочитане в контейнер за остри отпадъци.
* Съхранявайте стъкления флакон с приготвения разтвор на безопасно място. Може отново да имате нужда от него. Приготвеният разтвор е само за Ваша употреба и не трябва да се дава на други пациенти.
* За следващи инжекции на приготвения разтвор GONAL‑f повторете стъпки 4 до 7.

**Листовка: информация за потребителя**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f 150 IU/0,25 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**

фолитропин алфа (follitropin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
* Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява GONAL‑f и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL‑f

3. Как да използвате GONAL‑f

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате GONAL‑f

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Инструкции за употреба

**1. Какво представлява GONAL‑f и за какво се използва**

**Какво представлява GONAL‑f**

GONAL‑f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа”. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон” (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини”. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

**За какво се използва GONAL‑f**

**При възрастни жени**GONAL‑f се използва:

* за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат”.
* заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа” („лутеинизиращ хормон” или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация, тъй като организмът им произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
* за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистирани репродуктивни технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете), като ин‑витро‑оплождане”, „интрафалопиев трансфер на гамета” или „интрафалопиев трансфер на зигота”.

**При възрастни мъже** GONAL‑f се използва:

* заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин” (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL‑f**

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

**Не използвайте GONAL‑f**

* ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
* ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
* ако сте **жена**:
  + с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
  + с вагинално кървене с неясен произход.
  + с рак на яйчниците, матката или гърдата.
  + ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
* ако сте **мъж**:
* с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL‑f, ако някое от изброените по‑горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирини, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

* кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
* ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.,

В случай на описаните по‑горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на СОХС. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гади Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на СОХС е по‑малко вероятна. Лечението с GONAL‑f рядко причинява тежък СОХС, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате СОХС, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL‑f, съществува по‑голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най‑често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL‑f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност e свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по‑голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по‑висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL‑f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSHв кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL‑f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL‑f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца

GONAL‑f не е показан за употреба при деца.

**Други лекарства и GONAL‑f**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

* Ако използвате GONAL‑f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
* Ако използвате GONAL‑f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по‑висока доза GONAL‑f за образуване на фоликули.

**Бременност и кърмене**

Не използвайте GONAL‑f, ако сте бременна или кърмите.

**Шофиране и работа с машини**

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

**GONAL‑f съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по‑малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

**3. Как да използвате GONAL‑f**

Винаги използвайте това лекарствоточно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**Използване на това лекарство**

* GONAL‑f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка може да се използва за няколко инжекции.
* Първата инжекция GONAL‑f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
* Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате GONAL‑f предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
* Ако прилагате сами GONAL‑f, моля прочетете и следвайте внимателно инструкциите за употреба.

**Какво количество да използвате**

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по‑долу, са посочени в международни единици (IU).

**Жени**

**Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация**

* GONAL‑f обикновено се прилага ежедневно.
* Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL‑f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
* Обичайната начална доза GONAL‑f е 75 до 150 IU всеки ден.
* Вашата доза GONAL‑f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
* Максималната дневна доза GONAL‑f обикновено е не по‑висока от 225 IU.
* Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f. Най‑доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 4 седмици, този цикъл на лечение с GONAL‑f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл на лечение Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑ниска от предишната.

**Ако нямате овулация, нямате менструация и при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH**

* Обичайната начална доза GONAL‑f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
* Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
* Вашата доза GONAL‑f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
* Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f и лутропин алфа. Най‑доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване чрез въвеждане на сперма в маточната кухина.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL‑f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL‑f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, СОХС). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL‑f, по‑ниска от предишната.

**Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология**

* Обичайната начална доза GONAL‑f е 150 до 225 IU всеки ден, от ден 2 или 3 на цикъла Ви на лечение.
* Дозата GONAL‑f може да се увеличи според достигнатия отговор. Максималната дневна доза е 450 IU.
* Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Това отнема обикновено около 10 дни, но може да варира между 5 и 20 дни. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
* Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r‑hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL‑f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

В други случаи Вашият лекар може първо да попречи на овулацията Ви чрез прилагане на агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH). След това се започва лечение с GONAL‑f приблизително две седмици след започване на лечението с агониста. След това GONAL‑f и агонистът на GnRH се прилагат едновременно до развитие на фоликулите до желаното ниво. Например, след двуседмично лечение с агонист на GnRH се прилагат 150 до 225 IU GONAL‑f в продължение на 7 дни. След това дозата се коригира според отговора на яйчниците.

**Мъже**

* Обичайната доза GONAL‑f е 150 IU заедно с hCG.
* Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
* Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL‑f**

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL‑f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС), който е описан в точка 4. ССЯ, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, СОХС).

**Ако сте пропуснали да използвате GONAL‑f**

Ако сте пропуснали да използвате GONAL‑f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най‑скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Сериозни нежелани реакции при жени**

* Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация ”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
* СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на теглото, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
* Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
* Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

**Сериозни нежелани реакции при мъже и жени**

* Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

**Ако забележите някоя от изброените по‑горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL‑f.**

**Други нежелани реакции при жени**

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

* Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
* Главоболие
* Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

* Болка в корема
* Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

* Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
* Астмата Ви може да се влоши.

**Други нежелани реакции при мъже**

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

* Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

* Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
* Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

* Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
* Астмата Ви може да се влоши

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате GONAL‑f**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на патрона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C‑8°C). Да не се замразява.

По време на срока на годност продуктът може да се съхранява при температура под 25°C до 3 месеца без да се поставя отново в хладилник и трябва да се изхвърли след 3 месеца, ако не е бил употребен.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL‑f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

Моля запишете върху GONAL‑f предварително напълнената писалка датата на първата употреба. За тази цел е предоставен стикер с инструкциите за употреба.

* + След отваряне писалката може да се съхранява до 28 дни извън хладилник (при температура под 25˚С).
  + Не използвайте никакво лекарство, останало в предварително напълнената Ви писалка след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа GONAL‑f**

* Активно вещество е фолитропин алфа.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* Във всеки милилитър течност има 600 IU (44 микрограма) фолитропин алфа. Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон доставя 150 IU (11 микрограма) в 0,25 ml.
* Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метакрезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Във всеки милилитър течност има 600 IU (44 микрограма) фолитропин алфа. Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон доставя 300 IU (22 микрограма) в 0,5 ml.
* Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

* Във всеки милилитър течност има 600 IU (44 микрограма) фолитропин алфа. Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон доставя 450 IU (33 микрограма) в 0,75 ml.
* Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

* Във всеки милилитър течност има 600 IU (44 микрограма) фолитропин алфа. Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон доставя 900 IU (66 микрограма) в 1,5 ml.
* Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета‑крезол, концентрирана фосфорна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

**Как изглежда GONAL‑f и какво съдържа опаковката**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* GONAL-f e под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
* Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 4 игли за еднократна употреба.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

* GONAL‑f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
* Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 8 игли за еднократна употреба.

*<GONAL-f 450 IU - PEN*

* GONAL‑f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
* Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 12 игли за еднократна употреба.

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

* GONAL‑f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
* Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 20 игли за еднократна употреба.

**Притежател на разрешението за употреба**

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

**Производител**

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

**Дата на последно преразглеждане на листовката: {ММ/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Инструкции за употреба**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 150 IU/0,25 ml**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f предварително напълнена писалка 300 IU/0,5 ml**

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

**GONAL‑f предварително напълнена писалка 450 IU/0,75 ml**

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

**GONAL‑f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 900 IU/1,5 ml**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

фолитропин алфа (follitropin alfa)

Съдържание

1. Как да използвате GONAL‑f предварително напълнена писалка

2. Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL‑f предварително напълнена писалка

3. Преди да започнете да използвате Вашата GONAL‑f предварително напълнена писалка

4. Подготвяне на Вашата GONAL‑f предварително напълнена писалка за инжектиране

5. Задаване на дозата, предписана от Вашия лекар

6. Инжектиране на дозата

7. След инжектирането

8. Дневник на лечението с GONAL‑f предварително напълнена писалка (вижте таблицата в края)

**Предупреждение:** Моля, прочетете инструкциите за употреба преди да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка. Спазвайте процедурата прецизно, тъй като тя може да се различава от Вашия предишен опит.

1. Как да използвате GONAL‑f предварително напълнена писалка

* Не споделяйте писалката с други хора. Писалката е само за подкожно инжектиране.
* Числата в **прозорчето за отчитане на дозата** са в международни единици или IU. Вашият лекар Ви е казал колко IU да си инжектирате всеки ден.
* Числата, показани на **прозорчето за отчитане на дозата** Ви помагат да:

|  |  |
| --- | --- |
| а. въведете Вашата предписана доза. |  |
| б. потвърдите, че инжектирането е завършено. |  |
| в. видите дозата, която трябва да се инжектира с втора писалка. |  |

* Поставяйте си инжекцията по едно и също време всеки ден. Например: 
* Вашият лекар/фармацевт ще Ви каже колко писалки са Ви необходими за цялостното Ви лечение.

**2. Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL‑f предварително напълнена писалка**

Дневник на лечението е включен на последната страница.

Използвайте дневник на лечението, за да записвате количеството IU, които инжектирате всеки път.

* Записвайте номера на деня от лечението (1), датата (2) и часа (3) на Вашето инжектиране.
* На първия ред от таблицата обемът на Вашата писалка е вече записан за Ваше улеснение (4).
* Запишете Вашата предписана доза в раздела „Предписана доза“ (5).
* Уверете се, че сте въвели правилната доза, преди да инжектирате (6).
* След инжектиране вижте числото, показано в **прозорчето за отчитане на дозата**.
* Уверете се, че инжектирането е завършено (7) или запишете номера, показан в **прозорчето за отчитане на дозата**, ако е различен от „0“ (8).
* Когато е необходимо, инжектирайте се, като използвате втора писалка, като въведете останалата доза, изписана в раздела „Количество, показано след инжектиране“ (8).
* Запишете останалата доза в раздела **„Количество, зададено за инжектиране“** на следващия ред (6).

ВНИМАНИЕ:

*-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

*Използването на Вашия дневник на лечението да записвате Вашето(ите) дневно(и) инжектиране(ия) Ви позволява да се уверявате всеки ден, че сте си инжектирали пълната предписана доза.*

Примерен дневник на лечението:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  150 **IU/**0,2,5 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 IU | *100* | *100* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#2* | *11/06/* | 07:00 | 150 IU | *100* | *100* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .***50***,.като използвате нова писалка |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 IU | *N/A* | ***50*** | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  300 **IU/**0,5 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .***75***,.като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 IU | *N/A* | ***75*** | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  450 **IU/**0,75 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .***75***,.като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 IU | *N/A* | ***75*** | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  900 **IU/**1,5 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество ***150***,.като използвате нова писалка |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 IU | *N/A* | ***150*** | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

**Забележка:** Максималната единична доза на 150 IU писалка, която може да се зададе, е 150 IU; максималната единична доза на 300 IU писалка, която може да се зададе, е 300 IU; максималната единична доза на 450 IU писалка, която може да се зададе, е 450 IU; максималната единична доза на 900 IU писалка, която може да се зададе, е 450 IU.

**3. Преди да започнете да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка**



* Измийте ръцете си със сапун и вода.
* Намерете чисто място и **равна повърхност.**
* Проверете **датата на изтичане на срока на годност**

на етикета на писалката.

* Съберете всичко, което Ви е нужно, и го разположете:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Бутон за задаване на дозата | 5. Конектор за игла с резба | 9. Вътрешен предпазител на иглата |
| 2. **Прозорче за отчитане на дозата** | 6. Капачка на писалката | 10. Външна капачка на иглата |
| 3. Бутало | 7. Стикер за запечатване | 11. Тампони, напоени със спирт |
| 4. Резервоар | 8. Сменяема игла | 12. Контейнер за изхвърляне на остри предмети |

**4. Подготвяне на Вашата GONAL‑f предварително напълнена писалка за инжектиране**

**4.1. Махнете капачката на писалката.**

**4.2. Уверете се, че прозорчето за отчитане на дозата е зададено на „0“.**



**4.3. Подгответе Вашата игла за инжектиране**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Вземете нова игла – използвайте само предоставените игли за еднократна употреба. * Хванете здраво външната капачка на иглата. * Проверете дали запечатването на външната капачка на иглата не е повредено или разлепено. | Пример за добро запечатване | Пример за лошо запечатване |
| * Премахнете запечатването. |  |  |

ВНИМАНИЕ:

*-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

*Ако запечатването е повредено или разлепено, не използвайте иглата. Изхвърлете я в контейнер за изхвърляне на остри предмети. Вземете нова игла.*

**4.4. Закрепете иглата**

* Завийте резбования връх на GONAL-f предварително напълнената писалка във външната капачка на иглата, докато усетите леко съпротивление.

**Предупреждение:** Не завивайте иглата твърде силно; може да бъде трудно иглата да се свали след инжектиране.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | |
| * Отстранете външната капачка на иглата, като я изтеглите внимателно. **Оставете я настрана за употреба по-късно.** * Хванете GONAL-f предварително напълнената писалка с иглата, сочеща нагоре. * Внимателно свалете и изхвърлете зеления вътрешен предпазител. |  |

**4.5. Огледайте внимателно върха на иглата за малка(и) капчица(и) течност**

|  |  |
| --- | --- |
| * Ако видите някаква(и) малка(и) капчица(и) течност, продължете към **Раздел 5: Задаване на дозата, предписана от Вашия лекар.**   **Предупреждение:**Проверявайте за капка(и) **САМО ПЪРВИЯ ПЪТ**, когато използвате нова GONAL-f предварително напълнена писалка, за да отстраните въздуха от приспособлението. |  |

ВНИМАНИЕ:

*-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

*Ако не виждате малка(и) капчица(и) върху или близо до върха на иглата* ***първия път,*** *когато използвате нова писалка, трябва да направите стъпките на следващата страница.*

**Ако не виждате малка(и) капчица(и) течност върху или близо до върха първия път, когато използвате нова писалка:**



* 1. Внимателно завъртете бутона за задаване на дозата по посока на часовниковата стрелка, докато **достигне 25** в прозорчето за отчитане на дозата. Можете да завъртите обратно бутона за задаване на дозата, ако сте преминали 25.



1. Дръжте писалката с иглата нагоре.
2. Потупайте леко резервоара.
3. Натиснете бутона за задаване на доза **до крайна степен**. Малка капчица течност ще се появи на върха на иглата.
4. Уверете се, че прозорчето за отчитане на дозата показва „0“.
5. Продължете към **раздел 5** „**Задаване на дозата, предписана от Вашия лекар**“..

5. Задаване на дозата, предписана от Вашия лекар

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1.** Писалката съдържа 150 IU фолитропин алфа.

* **Максималната единична доза, която можете да зададете** на 150 IU писалката, **е 150 IU.** Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1.** Писалката съдържа 300 IU фолитропин алфа.

* **Максималната единична доза, която можете да зададете** на 300 IU писалката, **е 300 IU.** Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

**5.1.** Писалката съдържа 450 IU фолитропин алфа.

* **Максималната единична доза, която можете да зададете** на 450 IU писалката, **е 450 IU.** Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

**5.1.** Писалката съдържа 900 IU фолитропин алфа.

* **Максималната единична доза, която можете да зададете** на 900 IU писалката, **е 450 IU.** Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

**5.2.** **Завъртете бутона за задаване на дозата, докато дозата, която желаете, се покаже на прозорчето за отчитане на дозата.**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Завъртете бутона за задаване на дозата **напред**, за да изберете дозата | * Завъртете бутона за задаване на дозата **назад**, за да коригирате дозата |

**5.3.** Задайте дозата, която е била предписана от Вашия лекар (на примера, показан на фигурата, тя е 50 IU).



**Предупреждение:** Проверете дали прозорчето за отчитане на дозата показва Вашата **пълна предписана доза,** преди да преминете към следващата стъпка.

**6. Инжектиране на дозата**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **6.1.** Изберете мястото за инжектиране в областта, където Вашият лекар или медицинска сестра са Ви казали да се инжектирате. | | | | | |
| За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране. | | |  | Област за инжектиране | |
| **6.2.** Почистете кожата с тампон, напоен със спирт.  **6.3.** Уверете се отново, че прозорчето за отчитане на дозата показва правилната доза.  **6.4.** Инжектирайте дозата, както сте били обучени от Вашия лекар или медицинска сестра. | | | | |  |
| * Бавно вкарайте иглата в кожата докрай (1). | кожата | | | | |
| * **Натиснете бутона за задаване на дозата до крайна степен** и го задръжте, за да завърши инжектирането. * Задръжте бутона за задаване на доза натиснат за най-малко 5 секунди, за да се уверите, че инжектирате пълната доза (2). Колкото по-голяма е дозата, толкова по-дълго ще отнеме да се инжектира. * Числото в прозорчето на показване на дозата ще се върне на „0“. | |  | | | |
| * След най-малко 5 секунди, извадете иглата извън кожата, докато държите бутона за задаване на дозата натиснат надолу (3). * Освободете бутона за задаване на дозата.   **Предупреждение:** Винаги се уверявайте, че използвате нова игла за всяко инжектиране | |  | | | |

7. След инжектирането

**7.1. Уверете се, че сте приложили цялата инжекция**

* Уверете се, че прозорчето за отчитане на дозата показва „0“.



**Предупреждение:** Ако **прозорчето за отчитане на дозата** показва число по-голямо от „0“, GONAL-f предварително напълнената писалка е празна и не Ви е приложена Вашата пълна предписана доза.

**7.2. Извършване на частично инжектиране (само, когато е необходимо)**

* **Прозорчето за отчитане на дозата** ще покаже липсващото количество, което трябва да инжектирате, **като използвате** **нова писалка.**



* Повторете действията от Раздел 3 **(„Преди да започнете да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка“)** до Раздел 4 **(„Подготвяне на Вашата GONAL‑f предварително напълнена писалка за инжектиране“)** с втора писалка.
* Задайте дозата на липсващото количество, което записахте в дневника на лечението или числото, което все още се показва в прозорчето за дозата на Вашата предишна писалка, и инжектирайте.

**7.3. Отстраняване на иглата след всяко инжектиране**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| * Поставете външната капачка на иглата на равна повърхност. * Дръжте здраво GONAL-f предварително напълнената писалка с една ръка и поставете иглата във външната капачка на иглата. | |  | | |
| * Продължете, като бутате иглата с поставена капачка срещу твърда повърхност, докато чуете щракване. | |  | | |
| * Хванете външната капачка на иглата и развийте иглата, като я въртите по посока, **обратна на часовниковата стрелка**.   Изхвърлете използваната игла по безопасен начин. |  | | |  |
| * Никога не използвайте една и съща игла повторно. Никога не използвайте една и съща игла за повече от един човек. * Поставете отново капачката на писалката. | | |  | |

**7.4. Съхраняване на GONAL-f предварително напълнена писалка**

ВНИАМНИЕ:

*----------------------------------------------------------------------------------------------------------------*

*Никога не съхранявайте писалката с поставена игла.*

***Винаги отстранявайте иглата от GONAL-f предварително напълнената писалка, преди да поставите обратно капачката на писалката.***

* Съхранявайте писалката в нейната оригинална опаковка на безопасно място.
* Когато писалката е празна, попитайте Вашия фармацевт как да я изхвърлите.

**Предупреждение:** Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или контейнера за домашни отпадъци.

**8. Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  150 **IU/**0,25 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  300 **IU/**0,5 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  450 **IU/**0,75 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Номер на ден от лечението** | **2**  **Дата** | **3**  **Час** | **4**  **Обем на писалката**  900 **IU/**1,5 **ml** | **5**  **Предписана доза** | **6 7 8**  **Прозорче за отчитане на дозата** | | |
| **Количество, зададено за инжектиране** | **Количество, показвано след инжектиране** | |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ако е „0“,  инжектирането е завършено | ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране  Инжектирайте това количество .........., като използвате нова писалка |

Забележка: Максималната единична доза на 150 IU писалка, която може да се зададе, е 150 IU; максималната единична доза на 300 IU писалка, която може да се зададе, е 300 IU; максималната единична доза на 450 IU писалка, която може да се зададе, е 450 IU; максималната единична доза на 900 IU писалка, която може да се зададе, е 450 IU.

**Дата на последно преразглеждане на тези инструкции за употреба:**