**PRILOG I.**

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**1. NAZIV LIJEKA**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*<GONAL-f 75 IU>*

Svaka bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa\* što odgovara 75 IU. Svaki mililitar rekonstituirane otopine sadrži 75 IU.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Jedna višedozna bočica sadrži 87 mikrograma folitropina alfa\* (odgovara 1200 IU) kako bi se osigurala primjena 77 mikrograma (odgovara 1050 IU) u 1,75 ml. Svaki mililitar rekonstituirane otopine sadrži 600 IU.

*<GONAL-f 450 IU>*

Svaka višedozna bočica sadrži 44 mikrograma folitropina alfa\* (odgovara 600 IU) kako bi se osigurala primjena 33 mikrograma (odgovara 450 IU) u 0,75 ml. Svaki mililitar rekonstituirane otopine sadrži 600 IU.

\* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r‑hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Rekonstituirana otopina sadrži 9.45 mg benzilnog alkohola po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Izgled praška: bijeli liofilizirani pelet.

Izgled otapala: bistra bezbojna otopina.

pH rekonstituirane otopine je 6,5‑7,5.

**4. KLINIČKI PODACI**

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

* Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
* Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
* GONAL‑f se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH. U kliničkim ispitivanjima te su bolesnice definirane razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l.

U odraslih muškaraca

* GONAL‑f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom GONAL‑f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Navedene preporučene doze za GONAL‑f su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena lijeka GONAL‑f upućuje da se njegove dnevne doze, režimi davanja i metode praćenja terapije ne bi trebale razlikovati od onih koje se trenutačno koriste za preparate koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Komparativne kliničke studije pokazale su da su prosječnim bolesnicama potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije lijekom GONAL‑f u usporedbi s urinarnim FSH. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze lijeka GONAL‑f od doza općenito primjenjivanih za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego također radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Vidjeti dio 5.1.

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

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL‑f dokazana je bioekvivalentnost.

U sljedećoj su tablici navedeni volumeni koji se trebaju primijeniti da bi se u organizam unijela propisana doza:

|  |  |
| --- | --- |
| **Doza (IU)** | **Volumen za injiciranje (ml)** |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

*Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)*

GONAL‑f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75‑150 IU FSH na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH. Ukoliko nema povoljnog odgovora bolesnice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti, napraviti procjenu stanja bolesnice, nakon čega bolesnica treba ponovo započeti terapiju s većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada je postignut optimalni odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r‑hCG) ili 5000 IU do 10 000 IU humanog korionskog gonadotropina od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne dati hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prvi ciklus.

*Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje*

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se procjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doze se prilagođavaju ovisno o odgovoru bolesnice, uobičajeno sve do maksimalnih 450 IU na dan. Općenito, adekvatni razvoj folikula postiže se prosječno 10. dan terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Jedna injekcija od 250 mikrograma rekombiniranog r‑hCG ili 5000 od najviše 10 000 IU hCG daje se od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji otpušta gonadotropin (GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH i kontrolirala tonička razina LH. Po uobičajenom protokolu, terapija lijekom GONAL‑f započinje približno 2 tjedna od početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju davati dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon 2 tjedna primjene agonista, započinje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, doza se prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s umjetnom oplodnjom upućuje na to da, općenito, stopa uspješnosti terapije ostaje jednak prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

*Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH i FSH*

Kod žena s nedostatkom LH i FSH (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije lijekom GONAL‑f u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocite nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL‑f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Budući da ove bolesnice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75‑150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja od po 37,5‑75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r‑hCG ili 5000 do 10 000 IU hCG od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus.

*Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom*

GONAL‑f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti; suvremeno kliničko iskustvo upućuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

*Starije osobe*

Nema relevantne primjene lijeka GONAL‑f u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost lijeka GONAL‑f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

*Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL‑f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka GONAL‑f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL‑f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL‑f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalno davanje lijeka GONAL‑f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

*<GONAL-f 75 IU>*

Mjesto injiciranja treba mijenjati svakog dana.

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

Budući da je višedozni oblik lijeka GONAL‑f namijenjen za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Zbog lokalne reaktivnosti na benzilni alkohol isto mjesto uboda injekcije ne bi se trebalo upotrebljavati nekoliko dana zaredom.

Pojedinačne rekonstituirane bočice namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Za upute o rekonstituciji i primjeni praška i otapala za otopinu za injekciju lijeka GONAL‑f vidjeti dio 6.6 i uputu o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

* preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
* tumori hipotalamusa ili hipofize
* povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
* ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
* karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL‑f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

* primarno zatajenje rada jajnika
* malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
* fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
* primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL‑f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL‑f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL‑f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL‑f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL‑f kada se davao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja od po 37,5‑75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL‑f/luteinizirajućim hormonom i terapija humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL‑f/LH slična onoj postignutoj s humanim menopauzalnim gonadotropinom.

*Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)*

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS‑a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l tijekom potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera ≥ 14 mm tijekom anovulacije; ≥ 20 folikula promjera ≥ 12 mm tijekom potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima davanja lijeka GONAL‑f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu i pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG‑a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS‑a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

*Višeplodne trudnoće*

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeplodnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeplodna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeplodnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeplodne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

*Gubitak trudnoće*

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

*Ektopična trudnoća*

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

*Neoplazme reprodukcijskog sustava*

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reprodukcijskog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

*Kongenitalne malformacije*

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeplodnih trudnoća.

*Tromboembolije*

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL‑f/hCG. GONAL‑f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL‑f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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

Otapalo sadrži benzilni alkohol

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL‑f s drugim tvarima koje se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrata) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonista GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL‑f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL‑f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL‑f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema feto/neonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL‑f.

Dojenje

GONAL‑f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL‑f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL‑f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000).

Liječenje žena

*Poremećaji imunološkog sustava*

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

*Poremećaji živčanog sustava*

Vrlo često: Glavobolja

*Krvožilni poremećaji*

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS‑om)

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

*Poremećaji probavnog sustava*

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

*Poremećaji imunološkog sustava*

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: Akne

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Često: Ginekomastija, varikokela

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

*Pretrage*

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL‑f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

U žena, najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a je razvoj zrelih Graafovih folikula.U žena s anovulacijom, cilj terapije lijekom GONAL‑f je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon davanja hCG osloboditi jajna stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r‑hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL‑f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL‑f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL‑f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | urinarni FSH  (n = 116) |
| Broj dobivenih oocita | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Potreba za povećanjem doze (%) | 56,2 | 85,3 |

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p< 0,05) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, davanje lijeka GONAL‑f istovremeno s hCG‑om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od otprilike 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens je 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u urinu.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljenog davanja, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a njegova se razina stabilizira nakon 3 do 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina, pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

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

U zečeva, formulacija rekonstituirana s 0,9%-tnim benzilnim alkoholom i sam 0,9% benzilni alkohol imali su za posljedicu blagu hemoragiju i potkožnu upalu nakon jedne potkožne injekcije ili blage upalne i degenerativne promjene nakon jedne intramuskularne injekcije.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL‑f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

6.1 Popis pomoćnih tvari

*<GONAL-f 75 IU>*

Prašak

saharoza

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

metionin

polisorbat 20

fosfatna kiselina, koncentrirana

natrijev hidroksid

Otapalo

voda za injekcije

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

Prašak

saharoza

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

fosfatna kiselina, koncentrirana

natrijev hidroksid

Otapalo

voda za injekcije

benzilni alkohol

6.2 Inkompatibilnosti

*<GONAL-f 75 IU*

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

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

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

*<GONAL-f 75 IU>*

3 godine.

Za neposrednu i jednokratnu uporabu nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.

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

2 godine.

Rekonstituirana otopina stabilna je 28 dana na temperaturi od ili ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

*< GONAL-f 75 IU>*

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Prije rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f je dostupan u obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. 1 ml otapala za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 1 ml (staklo tip I) s gumenim čepom.

Lijek se isporučuje u pakiranjima od 1, 5 ili 10 bočica s 1, 5 ili 10 štrcaljki napunjenih otapalom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f je dostupan u obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. Otapalo za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 2 ml (staklo tip I) s gumenim čepom. Priložene su također i štrcaljke za primjenu lijeka napravljene od polipropilena s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika.

Lijek je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom za rekonstituciju i 15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f je u dostupan obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. Otapalo za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 1 ml (staklo tip I) s gumenim čepom. Priložene su također i štrcaljke za primjenu lijeka napravljene od polipropilena s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika.

Lijek je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom za rekonstituciju i 6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

*<GONAL-f 75 IU>*

Samo za jednokratnu uporabu.

GONAL‑f mora se rekonstituirati s otapalom prije upotrebe (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f “).

GONAL‑f se može rekonstituirati zajedno s lutropinom alfa te zajedno primijeniti kao jedna injekcija. U tom slučaju prvo treba rekonstituirati lutropin alfa i tada tu otopinu upotrijebiti za rekonstituciju praška GONAL‑f.

Studije su pokazale da istovremena primjena s lutropinom alfa znatno ne mijenja djelovanje, stabilnost, farmakokintetička ni farmakodinamička svojstva djelatnih tvari.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak mora se prije uporabe rekonstituirati s 2 ml priloženog otapala.

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se rekonstituirati ni s jednim drugim spremnikom lijeka GONAL‑f.

Priložena štrcaljka napunjena otapalom koristi se samo za rekonstituciju i nakon toga se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Štrcaljke za primjenu lijeka, graduirane u FSH jedinicama, priložene su u višedoznoj kutiji lijeka GONAL‑f. Alternativno, može se koristiti i štrcaljka od 1 ml, graduirana u ml, s pričvršćenom iglom za potkožnu primjenu (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f“

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak mora se prije uporabe rekonstituirati s 1 ml priloženog otapala.

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se rekonstituirati ni s jednim drugim spremnikom lijeka GONAL‑f.

Priložena štrcaljka napunjena otapalom koristi se samo za rekonstituciju i nakon toga se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Štrcaljke za primjenu lijeka, graduirane u FSH jedinicama, priložene su u višedoznoj kutiji lijeka GONAL‑f. Alternativno, može se koristiti i štrcaljka od 1 ml, graduirana u ml, s pričvršćenom iglom za potkožnu primjenu (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f“).

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. NAZIV LIJEKA**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL-f 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaki mililitar otopine sadrži 600 IU folitropina alfa\* (odgovara 44 mikrograma).

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 150 IU (odgovara 11 mikrograma) u 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 300 IU (odgovara 22 mikrograma) u 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 450 IU (odgovara 33 mikrograma) u 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 900 IU (odgovara 66 mikrograma) u 1,5 ml.

\* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r‑hFSH), proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO stanice) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra bezbojna otopina.

pH otopine je 6,7‑7,3.

**4. KLINIČKI PODACI**

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

* Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
* Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
* GONAL‑f se u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) preporučuje za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH. U kliničkim ispitivanjima te su bolesnice definirane razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l.

U odraslih muškaraca

* GONAL‑f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju humanim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapija lijekom GONAL‑f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Bolesnici moraju dobiti odgovarajući broj brizgalica za svoj ciklus liječenja te ih je potrebno educirati o pravilnim tehnikama injiciranja.

Doziranje

Navedene preporučene doze za GONAL‑f su one koje se inače koriste za urinarni FSH. Klinička procjena lijeka GONAL‑f upućuje da se njegove dnevne doze, režimi davanja i metode praćenja terapije ne bi trebale razlikovati od onih koje se trenutačno koriste za preparate koji sadrže urinarni FSH. Uputno je pridržavati se početnih doza koje su navedene u daljnjem tekstu.

Komparativne kliničke studije pokazale su da su prosječnim bolesnicama potrebne manje kumulativne doze i kraće trajanje terapije lijekom GONAL‑f u usporedbi s urinarnim FSH. Stoga se smatra prikladnim davati manje ukupne doze lijeka GONAL‑f od doza općenito primjenjivanih za urinarni FSH, ne samo radi optimiziranja razvoja folikula, nego također radi umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Vidjeti dio 5.1.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL‑f dokazana je bioekvivalentnost.

*Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)*

GONAL‑f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana od početka menstrualnog ciklusa.

Uobičajeni režim započinje sa 75‑150 IU FSH na dan te se povećava za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili još bolje 14 dana, po potrebi, kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena. Najveća dnevna doza obično nije veća od 225 IU FSH. Ukoliko nema povoljnog odgovora bolesnice nakon 4 tjedna od početka terapije, taj ciklus treba prekinuti, napraviti procjenu stanja bolesnice, nakon čega bolesnica treba ponovo započeti terapiju s većom početnom dozom od one u prekinutom ciklusu.

Kada je postignut optimalan odgovor, potrebno je dati jednu injekciju od 250 mikrograma rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r‑hCG) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

U slučaju pretjeranog odgovora, potrebno je obustaviti terapiju i ne dati hCG (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prvi ciklus.

*Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje*

Uobičajeni režim terapije za superovulaciju uključuje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa. Liječenje se nastavlja sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula (što se procjenjuje praćenjem koncentracije estrogena u serumu i/ili pregledom ultrazvukom), a doze se prilagođavaju ovisno o odgovoru bolesnice, uobičajeno sve do maksimalnih 450 IU na dan. Općenito, adekvatni razvoj folikula postiže se prosječno 10. dan terapije (raspon je od 5 do 20 dana).

Svaka injekcija od 250 mikrograma rekombiniranog r‑hCG ili 5000 od najviše 10 000 IU hCG daje se od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Uobičajena je primjena agonista ili antagonista hormona koji otpušta gonadotropin (GnRH) kako bi se negativnom povratnom spregom suprimirao porast endogenog LH i kontrolirala tonička razina LH. Po uobičajenom protokolu, terapija lijekom GONAL‑f započinje približno 2 tjedna od početka terapije agonistom, a oba se lijeka nastavljaju davati dok se ne postigne zadovoljavajući razvoj folikula. Primjerice, nakon 2 tjedna primjene agonista, započinje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, doza se prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

Sveukupno iskustvo s umjetnom oplodnjom upućuje na to da, općenito, stopa uspješnosti terapije ostaje jednak prilikom prva 4 pokušaja, a potom se postupno smanjuje.

*Žene s anovulacijom kao posljedicom teškog nedostatka LH i FSH*

Kod žena s nedostatkom LH i FSH (hipogonadotropni hipogonadizam), cilj terapije lijekom GONAL‑f u kombinaciji s lutropinom alfa je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se osloboditi oocite nakon davanja humanog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL‑f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Budući da ove bolesnice pate od amenoreje i imaju slabo lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75‑150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja od po 37,5‑75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju s 250 mikrograma r‑hCG ili 5000 do 10 000 IU hCG od 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL‑f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG i dan poslije. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije (IUI).

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus.

*Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom*

GONAL‑f treba primjenjivati u dozi od 150 IU tri puta tjedno, paralelno s hCG‑om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo upućuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

*Starije osobe*

Nema relevantne primjene lijeka GONAL‑f u starijoj populaciji. Sigurnost i učinkovitost lijeka GONAL‑f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

*Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL‑f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka GONAL‑f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL‑f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL‑f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalno davanje lijeka GONAL‑f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s višedoznim uloškom lijeka GONAL‑f namijenjena za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Za upute o primjeni napunjene brizgalice vidjeti dio 6.6 i „Upute za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

* preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
* tumori hipotalamusa ili hipofize
* povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu uzrokovane sindromom policističnih jajnika
* ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
* karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL‑f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

* primarno zatajenje rada jajnika
* malformacija spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
* fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
* primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL‑f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL‑f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL‑f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu iskusiti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL‑f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL‑f kada se davao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja od po 37,5‑75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL‑f/luteinizirajućim hormonom i terapija humanim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL‑f/LH slična onoj postignutoj s hMG.

*Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)*

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS‑a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS‑a uključuju sindrom policističnih jajnika, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu (npr. > 900 pg/ml ili > 3300 pmol/l tijekom anovulacije; > 3000 pg/ml ili > 11 000 pmol/l u tehnikama medicinski potpomognute oplodnje) i velik broj folikula jajnika u razvoju (npr. > 3 folikula promjera ≥ 14 mm tijekom anovulacije; ≥ 20 folikula promjera ≥ 12 mm tijekom medicinski potpomognute oplodnje).

Pridržavanjem preporučenih doza i režima davanja lijeka GONAL‑f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji upućuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, kao što su razina estradiola u serumu > 5500 pg/ml ili > 20 200 pmol/l i/ili ≥ 40 folikula ukupno, preporučuje se prestanak davanja hCG, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG‑a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS‑a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

*Višeplodne trudnoće*

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeplodnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeplodna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeplodnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeplodne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

*Gubitak trudnoće*

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

*Ektopična trudnoća*

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

*Neoplazme reprodukcijskog sustava*

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reprodukcijskog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

*Kongenitalne malformacije*

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeplodnih trudnoća.

*Tromboembolije*

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL‑f/hCG. GONAL‑f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL‑f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL‑f s drugim tvarima koje se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrata) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonista GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL‑f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL‑f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL‑f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema feto/neonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL‑f.

Dojenje

GONAL‑f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL‑f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL‑f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000)

Liječenje žena

*Poremećaji imunološkog sustava*

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

*Poremećaji živčanog sustava*

Vrlo često: Glavobolja

*Krvožilni poremećaji*

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

*Poremećaji probavnog sustava*

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

*Poremećaji imunološkog sustava*

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: Akne

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Često: Ginekomastija, varikokela

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

*Pretrage*

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL‑f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

U žena, najvažniji učinak koji proizlazi iz parenteralne primjene FSH-a je razvoj zrelih Graafovih folikula. U žena s anovulacijom, cilj terapije lijekom GONAL‑f je razviti jedan zreli Graafov folikul iz kojeg će se nakon davanja hCG osloboditi jajna stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r‑hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL‑f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL‑f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL‑f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | urinarni FSH  (n = 116) |
| Broj dobivenih oocita | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Potreba za povećanjem doze (%) | 56,2 | 85,3 |

Razlike između 2 grupe bile su statistički značajne (p< 0,05) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, davanje lijeka GONAL‑f istovremeno s hCG‑om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od otprilike 1 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 l, a ukupni klirens je 0,6 l/sat. Jedna osmina doze folitropina alfa izlučuje se u urinu.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%. Nakon ponovljenog davanja, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a njegova se razina stabilizira nakon 3 do 4 dana. U žena sa supresijom lučenja endogenog gonadotropina pokazalo se da folitropin alfa ipak učinkovito stimulira razvoj folikula i steroidogenezu, unatoč nemjerljivim razinama LH‑a.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL‑f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188

saharoza

metionin

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

m-krezol

fosfatna kiselina, koncentrirana

natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od ili ispod 25 °C. Bolesnik treba na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL‑f napisati datum prve primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C‑8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije izvaditi iz hladnjaka bez ponovnog stavljanja u hladnjak u razdoblju do 3 mjeseca na temperaturi od ili ispod 25 °C. Lijek je potrebno baciti ako se ne upotrijebi nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 4 igle za upotrebu s brizgalicom za primjenu.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

0,5 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 8 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 12 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu lijeka.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 20 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu lijeka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti „Upute za uporabu“.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Lijek GONAL-f 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

Lijek GONAL‑f 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

Lijek GONAL‑f 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

Lijek GONAL‑f 900 IU/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

Bacite iskorištene igle odmah nakon davanja injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

*<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. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

# A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Švicarska

ili

Merck S.L.

C/ Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

Španjolska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italija

# B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

# C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

* **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datumaEU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

# D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

* na zahtjev Europske agencije za lijekove;
* prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Gonal‑f 75 IU, KUTIJA S 1, 5 I 10 BOČICA I 1, 5 I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa što odgovara 75 IU. Svaki mililitar pripremljene otopine sadrži 75 IU.

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbat 20, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.

Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otapala.

5 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

5 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala.

10 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

10 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala.

5. način i put(evi) primjene lijeka

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Bacite svu neiskorištenu otopinu.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/025 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju

1 napunjena štrcaljka s otapalom

EU/1/95/001/026 5 bočica s praškom za otopinu za injekciju

5 napunjenih štrcaljki s otapalom

EU/1/95/001/027 10 bočica s praškom za otopinu za injekciju

10 napunjenih štrcaljki s otapalom

13. broj serije

Lot

Lot otapala

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 75 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**NALJEPNICA NA BOČICI ZA GONAL‑f 75 IU**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 75 IU prašak za otopinu za injekciju

folitropin alfa

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

75 IU

6. DRUGO

podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE

GONAL‑f 75 IU, naljepnica na ŠTRCALJKi NAPUNJENoj OTAPALOM

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

Otapalo za prašak za otopinu za injekciju lijeka GONAL‑f

voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml/napunjena štrcaljka

6. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**GONAL-f 1050 IU/1,75 ml, KUTIJA S 1 BOČICOM I 1 NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna bočica sadrži 87 mikrograma folitropina alfa, što odgovara 1200 IU. Svaki mililitar pripremljene otopine sadrži 600 IU.

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.

Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju, benzilni alkohol 0,9%.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala.

15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

5. način i put(evi) primjene lijeka

Samo za višestruke injekcije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

Otapalo u napunjenoj štrcaljki smije se upotrebljavati samo za rekonstituciju.

Rekonstituiranu bočicu smije primijeniti samo jedan bolesnik.

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Svu neiskorištenu otopinu bacite nakon 28 dana.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/021 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju

1 napunjena štrcaljka s otapalom

15 štrcaljki za jednokratnu uporabu

13. broj serije

Lot

Lot otapala

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 1050 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml, NALJEPNICA BOČICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak za otopinu za injekciju

folitropin alfa

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. Datum REKONSTITUCIJE

Datum:

5. BROJ SERIJE

Lot

6. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1200 IU/bočica

7. DRUGO

**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml, NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

Otapalo za uporabu s lijekom GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml

voda za injekcije, benzilni alkohol 0,9%

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml/napunjena štrcaljka

6. drugo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**GONAL‑f 450 iu/0,75 ml, KUTIJA S 1 BOČICOM I 1 NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna bočica sadrži 44 mikrograma folitropina alfa, što odgovara 600 IU. Svaki mililitar pripremljene otopine sadrži 600 IU.

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.

Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju, benzilni alkohol 0,9%.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.

1 napunjena štrcaljka s 1 ml otapala.

6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

5. način i put(evi) primjene lijeka

Samo za višestruke injekcije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugo(a) posebno(a) upozorenje(a), AKO JE POTREBNO

Otapalo u napunjenoj štrcaljki smije se upotrebljavati samo za rekonstituciju.

Rekonstituiranu bočicu smije primijeniti samo jedan bolesnik.

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Svu neiskorištenu otopinu bacite nakon 28 dana.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(evi) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/031 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju

1 napunjena štrcaljka s otapalom

6 štrcaljki za jednokratnu uporabu

13. broj serije

Lot

Lot otapala

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 450 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml, NALJEPNICA BOČICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak za otopinu za injekciju.

folitropin alfa

s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. Datum REKONSTITUCIJE

Datum:

5. BROJ SERIJE

Lot

6. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

600 IU/bočica

7. drugo

**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml, NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

Otapalo za uporabu s lijekom GONAL‑f 450 IU/0,75 ml

voda za injekcije, benzilni alkohol 0,9%

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml/napunjena štrcaljka

6. drugo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**GONAL‑f 150 iu/0,25 ml brizgalica, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 150 IU folitropina alfa (odgovara 11 mikrograma) u 0,25 ml.

Folitropin alfa, 600 IU/ml (odgovara 44 mikrograma/ml).

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 višedozna napunjena brizgalica

4 igle za injekciju

5. način i put(evi) primjene lijeka

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek se smije čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C najviše 3 mjeseca bez ponovnog stavljanja u hladnjak, te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati izvan hladnjaka najviše 28 dana na ili ispod 25 °C.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/000 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

4 igle

13. broj serije

Lot

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 150 iu/0,25 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI**

**GONAL‑f 150 IU/0,25 ml brizgalica, naljepnica**

*Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.*



**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 150 IU/0,25 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

folitropin alfa.

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 IU/0,25 ml

6. drugo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**GONAL‑f 300 iu/0,5 ml brizgalica, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 300 IU folitropina alfa (odgovara 22 mikrograma) u 0,5 ml.

Folitropin alfa, 600 IU/ml (odgovara 44 mikrograma/ml).

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 višedozna napunjena brizgalica

8 igala za injekciju

5. način i put(evi) primjene lijeka

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek se smije čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C najviše 3 mjeseca bez ponovnog stavljanja u hladnjak, te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati izvan hladnjaka najviše 28 dana na ili ispod 25 °C.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/033 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

8 igala

13. broj serije

Lot

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 300 iu/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI**

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml brizgalica, naljepnica**

*Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.*



**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

folitropin alfa

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 IU/0,5 ml

6. drugo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml, KUTIJA S 1 napunjenom BRIZGALICOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 450 IU folitropina alfa, što odgovara 33 mikrograma, na 0,75 ml.

Folitropin alfa, 600 IU/ml (odgovara 44 mikrograma/ml).

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 višedozna napunjena brizgalica

12 igala za injekciju

5. način i put(evi) primjene lijeka

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek se smije čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C najviše 3 mjeseca bez ponovnog stavljanja u hladnjak, te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati izvan hladnjaka najviše 28 dana na ili ispod 25 °C.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(evi) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/034 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

12 igala

13. broj serije

Lot

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gonal‑f 450 iu/0,75 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI**

**GONAL-f 450 IU/0,75 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA**

*Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.*



**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

folitropin alfa

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

450 IU/0,75 ml

6. drugo

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**gonal‑f 900 IU/1,5 ml brizgalica, KUTIJA S 1 napunjenom BRIZGALICOM**

1. naziv lijeka

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka višedozna napunjena brizgalica osigurava primjenu 900 IU folitropina alfa, što odgovara 66 mikrograma, u 1,5 ml.

Folitropin alfa, 600 IU/ml (odgovara 44 mikrograma/ml).

3. popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

4. farmaceutski oblik i sadržaj

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

1 višedozna napunjena brizgalica

20 igala za injekciju

5. način i put(evi) primjene lijeka

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano.

6. posebno upozorenje O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. drugO(a) posebnO(a) upozorenjE(a), AKO JE POTREBNO

8. rok valjanosti

EXP

9. posebne mjere čuvanja

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti lijek se smije čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C najviše 3 mjeseca bez ponovnog stavljanja u hladnjak, te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja.

Nakon otvaranja lijek se može čuvati izvan hladnjaka najviše 28 dana na ili ispod 25 °C.

10. posebne mjere za ZBRINJAVANJE neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, AKO je potrebno

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. broj(evi) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/035 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

20 igala

13. broj serije

Lot

14. način IZDAVANJA lijeka

15. upute za uporabu

16. podaci na brailleovom pismu

gonal‑f 900 iu/1,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI**

**gonal‑f 900 iu/1,5 ml brizgalica, naljepnica**

*Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.*



**podaci koje mora NAJMANJE sadržavati malo unutarnje pakIRANJE**

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE**

1. naziv lijeka i put(evi) primjene lijeka

GONAL‑f 900 IU/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

folitropin alfa

supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

900 IU/1,5 ml

6. drugo

# B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

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

**GONAL‑f** **75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

folitropin alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

folitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU >*

**GONAL‑f** **450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju**

folitropin alfa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
* Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je GONAL‑f i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL‑f

3. Kako primjenjivati GONAL‑f

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati GONAL‑f

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL‑f

1. Što je GONAL‑f i za što se koristi

**Što je GONAL‑f**

GONAL‑f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

**Za što se GONAL‑f koristi**

**U odraslih žena** GONAL‑f se koristi u sljedećim slučajevima:

* za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
* zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju zbog slabog lučenja gonadotropina (FSH i LH).
* kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „*in vitro* umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

**U odraslih muškaraca** GONAL‑f se koristi u sljedećim slučajevima:

* u kombinaciji s još jednim lijekom „humanim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL‑f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

**Nemojte primjenjivati GONAL‑f**

* ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
* ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga).
* ako ste **žena**:
  + i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla.
  + i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.
  + i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
  + i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa.
* ako ste **muškarac**:
  + i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL‑f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

**Upozorenja i mjere opreza**

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

* koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
* ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (vidjeti dio 4).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS‑a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL‑f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeplodne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL‑f postoji veća vjerojatnost za višeplodne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeplodne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeplodne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL‑f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeplodne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplođenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL‑f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL‑f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL‑f.

Djeca

GONAL‑f nije indiciran za primjenu kod djece.

**Drugi lijekovi i GONAL-f**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

* Istovremena primjena lijeka GONAL‑f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
* Paralelna primjena lijeka GONAL‑f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL‑f za stvaranje folikula.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL‑f.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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

**GONAL‑f sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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

**GONAL-f sadrži natrij i benzilni alkohol**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati GONAL‑f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Primjena ovog lijeka**

* GONAL‑f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano). *Additionally* *<GONAL-f 1050 IU > + <GONAL-f 450 IU >* Pripremljena otopina može se upotrijebiti za više injekcija.
* Prvu injekciju lijeka GONAL‑f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
* Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira GONAL‑f prije nego što ga možete sami injicirati.
* Ako ćete si sami davati GONAL‑f, pažljivo pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku pod naslovom „Kako pripremiti i injicirati GONAL‑f prašak i otopinu“.

**Koliko lijeka trebate primijeniti**

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

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

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

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU), koje su navedene i na štrcaljkama priloženim u pakiranju.

Ako koristite drugu štrcaljku, koja pokazuje količinu u mililitrima (ml) umjesto u IU, možete uzeti točnu količinu za injekciju u ml prema sljedećoj tablici;

|  |  |
| --- | --- |
| Doza za injiciranje (IU) | Volumen za injiciranje (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Žene**

**Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.**

* GONAL‑f obično se daje svaki dan.
* Ako imate neredovite menstruacije, počinite primjenjivati GONAL‑f unutar prvih 7 dana menstruacijskog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 75 do 150 IU svakog dana.
* Vaše doziranje lijeka GONAL‑f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
* Najveća dnevna doza lijeka GONAL‑f obično nije veća od 225 IU.
* Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili od 5000 IU do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 4 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL‑f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG‑a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

**Ako nemate ovulacije, izostaju Vam menstruacije i dijagnosticirane su vrlo niske razine hormona FSH ili LH**

* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 75‑150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
* Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
* Vaše doziranje lijeka GONAL‑f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
* Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili od 5000 IU do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije umetanjem sperme u maternicu.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL‑f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u većoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL‑f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG‑a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

**Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje**

* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 150 do 225 IU svaki dan, od 2. ili 3. dana Vašeg ciklusa liječenja.
* Doza lijeka GONAL‑f može se povećati, što ovisi o Vašem odgovoru. Najveća dnevna doza iznosi 450 IU.
* Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. To obično traje otprilike 10 dana, no može trajati od 5 do 20 dana. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
* Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili od 5000 do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

U ostalim slučajevima, liječnik prvo može zaustaviti Vašu ovulaciju primjenom agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ (GnRH). Zatim se otprilike 2 tjedna nakon početka primanja liječenja agonistom počinje s davanjem lijeka GONAL‑f. GONAL‑f i agonist GnRH zatim se zajedno daju sve dok se folikuli ne razviju na željeni način. Primjerice, nakon 2 tjedna primjene agonista GnRH, započinje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f tijekom 7 dana. Nakon toga, doza se prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

**Muškarci**

* Uobičajena doza GONAL‑f je 150 IU zajedno s hCG‑om.
* Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
* Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

**Ako primijenite više GONAL‑f nego što ste trebali**

Učinci predoziranja lijekom GONAL‑f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (vidjeti dio 2, OHSS).

**Ako ste zaboravili primijeniti GONAL‑f**

Ako zaboravite primijeniti GONAL‑f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave u žena**

* Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod "Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)"). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
* OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
* Komplikacije OHSS‑a, poput uvrtanja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
* Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod "Problemi sa zgrušavanjem krvi").

**Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena**

* Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

**Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL‑f.**

**Ostale nuspojave u žena**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
* Glavobolja
* Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

* Bol u abdomenu
* Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

* Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
* Može doći do pogoršanja astme.

**Ostale nuspojave u muškaraca**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

* Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
* Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

* Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
* Može doći do pogoršanja astme.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL‑f

*<GONAL-f 75 IU –pre-filled syringe>*

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

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

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon pripreme, otopinu se može čuvati najviše 28 dana.

* Na bočicu s lijekom GONAL‑f napišite datum pripreme otopine.
* Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
* Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.
* Ne upotrebljavajte otopinu lijeka GONAL‑f koja je ostala u bočici nakon 28 dana.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

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

GONAL‑f se ne smije davati u obliku mješavine s ostalim lijekovima u istoj injekciji, osim s lijekom lutropin alfa. Studije su pokazale da se ova dva lijeka mogu miješati i zajedno injicirati bez negativnih utjecaja na bilo koji od tih lijekova.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim lijekovima u istoj injekciji.

GONAL‑f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim spremnicima lijeka GONAL‑f unutar iste bočice ili štrcaljke.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se miješati s drugim lijekovima u istoj injekciji.

GONAL‑f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim spremnicima lijeka GONAL‑f unutar iste bočice ili štrcaljke.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što GONAL‑f sadrži**

* Djelatna tvar je folitropin alfa.

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

* Svaka bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa.
* Nakon pripreme završne otopine za injekciju u svakom se mililitru otopine nalazi 75 IU (5,5 mikrograma) folitropina alfa.
* Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbat 20, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.
* Otapalo je voda za injekcije.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Svaka bočica sadrži 1200 IU folitropina alfa.
* Nakon pripreme za primjenu, u 1,75 ml otopine nalazi se 1050 IU (77 mikrograma) folitropina alfa, što znači da se u svakom mililitru otopine nalazi 600 IU (44 mikrograma).
* Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.
* Otapalo sadrži vodu za injekcije i benzilni alkohol.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Svaka bočica sadrži 600 IU folitropina alfa.
* Nakon pripreme za primjenu, u 0,75 ml otopine nalazi se 450 IU (33 mikrograma) folitropina alfa, što znači da se u svakom mililitru otopine nalazi 600 IU (44 mikrograma).
* Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m‑krezol, koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid.
* Otapalo sadrži vodu za injekcije i benzilni alkohol.

**Kako GONAL‑f izgleda i sadržaj pakiranja**

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

* GONAL‑f se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu se koriste za pripremu otopine za injekciju.
* Prašak je bijeli pelet u staklenoj bočici.
* Otapalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenoj štrcaljki, svaka sadrži 1 ml.
* GONAL‑f je dostupan u pakiranjima od 1, 5 i 10 bočica praška s odgovarajućim brojem otapala u napunjenim štrcaljkama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f se isporučuje kao prašak i otapalo koji se koriste za pripremu otopine za injekciju.
* Prašak je bijeli pelet u višedoznoj staklenoj bočici.
* Otapalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenoj štrcaljki, svaka sadrži 2 ml.
* GONAL‑f je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom i 15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u internacionalnim jedinicama (IU FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f se isporučuje kao prašak i otapalo se koriste za pripremu otopine za injekciju.
* Prašak je bijeli pelet u višedoznoj staklenoj bočici.
* Otapalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenoj štrcaljki, svaka sadrži 1 ml.
* GONAL‑f je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom i 6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u internacionalnim jedinicama (IU FSH).

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

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

**KAKO SE PRIPREMA I PRIMJENJUJE PRAŠAK I OTAPALO LIJEKA GONAL‑f**

* U ovom je dijelu objašnjeno kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL‑f.
* Prije početka pripreme prvo pročitajte ove upute u cijelosti.
* Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

**1. Operite ruke i pronađite čistu površinu**

* Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
* Dobro mjesto je čist stol ili kuhinjska površina.

**2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu:**

* 1 napunjenu štrcaljku koja sadrži otapalo (bistru tekućinu)
* 1 bočicu koja sadrži GONAL‑f (bijeli prašak)
* 1 iglu za pripremu
* 1 tanku iglu za injekciju pod kožu

U pakiranju se ne nalaze:

* 2 blazinice natopljene alkoholom
* 1 spremnik za oštre predmete

**3. Priprema otopine**

* Uklonite zaštitne zatvarače s bočice s praškom i s napunjene štrcaljke.
* Pričvrstite iglu za pripremu otopine na napunjenu štrcaljku, umetnite je u bočicu s praškom i polagano injicirajte otopinu. Lagano vrtite, ali nemojte vaditi štrcaljku. Nemojte potresati.
* Provjerite je li dobivena otopina bistra i da ne sadrži čestice.
* Bočicu okrenite naopako te lagano izvucite svo otopalo.
* Uklonite štrcaljku iz bočice i pažljivo je odložite. Ne dirajte iglu i nemojte dopustiti da igla dodirne bilo koju površinu.

(Ako Vam je propisana više nego jedna bočica lijeka GONAL‑f, polagano ponovno ubrizgajte otopinu u drugu bočicu s praškom, sve dok se propisani broj bočica s praškom ne otopi u otopini. Ako Vam je uz GONAL‑f dodatno propisan lutropin alfa, ta dva lijeka možete zajedno pomiješati kao alternativu zasebnom injiciranju oba lijeka. Nakon otapanja praška lutropin alfa, povucite otopinu natrag u štrcaljku i ponovno je ubrizgajte u bočicu koja sadrži GONAL‑f. Nakon što se prašak otopi, povucite otopinu ponovno u štrcaljku. Provjerite ima li čestica i nemojte upotrebljavati otopinu ako nije bistra. Najviše tri spremnika praška mogu se otopiti u 1 ml otapala.)

**4. Priprema štrcaljke za injiciranje**

* Zamijenite iglu s tankom iglom za injekciju.
* Istisnite sve mjehuriće zraka: Ako primijetite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i lagano tapkajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



**5. Injiciranje doze**

* Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto za injiciranje.
* Očistite odabrano područje kože kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
* S dva prsta čvrsto uhvatite i kožni nabor i ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° pokretom kao da gađate strelicom.
* Injicirajte pod kožu polaganim pritiskom klipa, kao što su Vas naučili. Ne injicirajte izravno u venu. Dajte si koliko god Vam je vremena potrebno da injicirate svu otopinu.
* Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.



**6. Nakon injekcije**

Bacite sve korištene predmete: Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah zbrinite na siguran način sve igle i prazne staklene spremnike, najbolje u spremnik za oštre predmete. Sva neiskorištena otopina mora se zbrinuti.

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

**KAKO SE PRIPREMA I PRIMJENJUJE PRAŠAK I OTAPALO LIJEKA GONAL‑f**

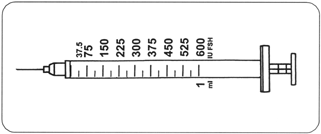
* U ovom je dijelu objašnjeno kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL‑f.
* Prije početka pripreme prvo pročitajte ove upute u cijelosti.
* Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

**1. Operite ruke i pronađite čistu površinu**

* Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
* Dobro mjesto je čist stol ili kuhinjska površina.

**2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu**:

* 2 blazinice natopljene alkoholom
* Napunjenu štrcaljku koja sadrži otapalo (bistru tekućinu)
* Bočicu koja sadrži GONAL‑f (bijeli prašak)
* Praznu štrcaljku za injekciju (vidjeti sliku u nastavku)



**3.** **Priprema otopine**

* Uklonite zaštitne zatvarače s bočice s praškom i s napunjene štrcaljke.
* Uzmite napunjenu štrcaljku, umetnite iglu u bočicu s praškom i polagano ubrizgajte svo otapalo u bočicu koja sadrži prašak.
* Uklonite štrcaljku iz bočice te je bacite (stavite zaštitni zatvarač za sprječavanje ozljeda).
* Ova bočica sadrži nekoliko doza lijeka GONAL‑f. Morat ćete je čuvati nekoliko dana i povlačiti samo propisanu dozu svaki dan.



**4. Priprema štrcaljke za injiciranje**

* Lagano okrećite bočicu s lijekom GONAL‑f pripremljenu u 3. koraku. Nemojte protresati. Provjerite je li dobivena otopina bistra i da ne sadrži čestice.
* Uzmite štrcaljku za injekciju i napunite je zrakom povlačenjem klipa na odgovarajuću dozu u međunarodnim jedinicama (IU FSH).
* Gurnite iglu u bočicu, okrenite bočicu naopako i injicirajte zrak u bočicu.
* Povucite propisanu dozu lijeka GONAL‑f u štrcaljku za primjenu povlačenjem klipa sve dok ne dosegne odgovarajuću dozu u IU FSH.



**5. Uklanjanje mjehurića zraka**

* Ako primijetite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i lagano tapkajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



**6. Injiciranje doze**

* Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto za injiciranje.
* Očistite odabrano područje kože kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
* S dva prsta čvrsto uhvatite kožni nabor i ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° kao da gađate strelicom.
* Injicirajte pod kožu polaganim pritiskom klipa, kao što su Vas naučili. Ne injicirajte izravno u venu. Dajte si koliko god Vam je vremena potrebno da injicirate svu otopinu.
* Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.



**7. Nakon injekcije**

* Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah zbrinite na siguran način sve iskorištene igle, najbolje u spremnik za oštre predmete.
* Čuvajte staklenu bočicu s pripremljenom otopinom na sigurnom mjestu. Možda ćete je trebati ponovno. Pripremljena otopina namijenjena je samo za Vas i ne smije se davati drugim bolesnicima.
* Za daljnje injekcije pripremljene otopine lijeka GONAL‑f, ponovite korake od 4 do 7.

**Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL f 150 IU/0,25 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

folitropin alfa

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

folitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

folitropin alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

folitropin alfa

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
* Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je GONAL‑f i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL‑f

3. Kako primjenjivati GONAL‑f

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati GONAL‑f

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Upute za uporabu

1. Što je GONAL‑f i za što se koristi

**Što je GONAL‑f**

GONAL‑f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikul stimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

**Za što se GONAL‑f koristi**

**U odraslih žena** GONAL‑f se koristi u sljedećim slučajevima:

* za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
* zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju zbog slabog lučenja gonadotropina (FSH i LH).
* kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „*in vitro* umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

**U odraslih muškaraca** GONAL‑f se koristi u sljedećim slučajevima:

* u kombinaciji s još jednim lijekom „humanim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL‑f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

**Nemojte primjenjivati GONAL‑f**

* ako ste alergični na folikul stimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
* ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga)
* ako ste **žena**:
  + i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
  + i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
  + i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
  + i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa
* ako ste **muškarac**:
  + i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL‑f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

**Upozorenja i mjere opreza**

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

* koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
* ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (vidjeti dio 4).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS‑a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL‑f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeplodne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL‑f postoji veća vjerojatnost za višeplodne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeplodne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeplodne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL‑f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeplodne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplođenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL‑f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL‑f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL‑f.

Djeca

GONAL‑f nije indiciran za primjenu kod djece.

**Drugi lijekovi i GONAL-f**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

* Istovremena primjena lijeka GONAL‑f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
* Paralelna primjena lijeka GONAL‑f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL‑f za stvaranje folikula.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL‑f.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

**GONAL‑f sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL‑f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Primjena ovog lijeka**

* GONAL‑f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti za više injekcija.
* Prvu injekciju lijeka GONAL‑f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
* Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira napunjena štrcaljka s lijekom GONAL‑f.
* Ako si sami dajete GONAL‑f, molimo Vas pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“.

**Koliko lijeka trebate primijeniti**

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

**Žene**

**Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.**

* GONAL‑f obično se daje svaki dan.
* Ako imate neredovite menstruacije, počinite primjenjivati GONAL‑f unutar prvih 7 dana menstruacijskog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 75 do 150 IU svakog dana.
* Vaše doziranje lijeka GONAL‑f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
* Najveća dnevna doza lijeka GONAL‑f obično nije veća od 225 IU.
* Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili od 5000 IU do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 4 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL‑f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG‑a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

**Ako nemate ovulaciju, izostaju Vam menstruacije i dijagnosticirane su vrlo niske razine hormona FSH ili LH**

* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 75‑150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
* Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
* Vaše doziranje lijeka GONAL‑f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
* Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili od 5000 IU do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG i dan nakon toga. Alternativa je provođenje intrauterine inseminacije umetanjem sperme u maternicu.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL‑f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL‑f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG‑a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL‑f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

**Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje**

* Uobičajena početna doza lijeka GONAL‑f je 150 do 225 IU svaki dan, od 2. ili 3. dana Vašeg ciklusa liječenja.
* Doza lijeka GONAL‑f može se povećati, što ovisi o Vašem odgovoru. Najveća dnevna doza iznosi 450 IU.
* Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. To obično traje otprilike 10 dana, no može trajati od 5 do 20 dana. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
* Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG“ (r‑hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNK tehnikom) ili od 5000 do 10 000 IU hCG 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL‑f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

U ostalim slučajevima liječnik prvo može zaustaviti Vašu ovulaciju primjenom agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ (GnRH). Zatim se otprilike 2 tjedna nakon početka primanja liječenja agonistom počinje s davanjem lijeka GONAL‑f. GONAL‑f i agonist GnRH zatim se zajedno daju sve dok se folikuli ne razviju na željeni način. Primjerice, nakon 2 tjedna primjene agonista GnRH, započinje davanje 150‑225 IU lijeka GONAL‑f tijekom 7 dana. Nakon toga, doza se prilagođava ovisno o odgovoru jajnika.

**Muškarci**

* Uobičajena doza GONAL‑f je 150 IU zajedno s hCG‑om.
* Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
* Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

**Ako primijenite više GONAL‑f nego što ste trebali**

Učinci predoziranja lijekom GONAL‑f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (vidjeti dio 2, OHSS).

**Ako ste zaboravili primijeniti GONAL‑f**

Ako zaboravite primijeniti GONAL‑f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave u žena**

* Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod "Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)"). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
* OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
* Komplikacije OHSS‑a, poput uvrtanja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
* Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod "Problemi sa zgrušavanjem krvi").

**Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena**

* Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

**Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL‑f.**

**Ostale nuspojave u žena**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
* Glavobolja
* Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

* Bol u abdomenu
* Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

* Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
* Može doći do pogoršanja astme.

**Ostale nuspojave u muškaraca**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

* Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
* Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

* Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
* Može doći do pogoršanja astme.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL‑f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici uloška ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C‑8 °C). Ne zamrzavati.

Unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati na temperaturi od ili ispod 25 °C najviše 3 mjeseca bez ponovnog stavljanja u hladnjak, te se mora zbrinuti ako se nije upotrijebio nakon 3 mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL‑f napišite datum prve primjene. U tu svrhu je uz „Upute za uporabu“ priložena naljepnica.

* Brizgalica se nakon otvaranja može čuvati izvan hladnjaka najviše 28 dana (na temperaturi od ili ispod 25 °C).
* Ne upotrebljavajte lijek preostao u napunjenoj brizgalici nakon 28 dana.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što GONAL‑f sadrži**

* Djelatna tvar je folitropin alfa.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* U svakom mililitru tekućine nalazi se 600 IU (44 mikrograma) folitropina alfa. U svakoj je napunjenoj brizgalici s višedoznim uloškom osigurana primjena 150 IU (11 mikrograma) u 0,25 ml.
* Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

* U svakom mililitru tekućine nalazi se 600 IU (44 mikrograma) folitropina alfa. U svakoj je napunjenoj brizgalici s višedoznim uloškom osigurana primjena 300 IU (22 mikrograma) u 0,5 ml.
* Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

* U svakom mililitru tekućine nalazi se 600 IU (44 mikrograma) folitropina alfa. Svaka napunjena brizgalica s višedoznim uloškom osigurava primjenu 450 IU (33 mikrograma) u 0,75 ml.
* Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

* U svakom mililitru tekućine nalazi se 600 IU (44 mikrograma) folitropina alfa. Svaka napunjena brizgalica s višedoznim uloškom osigurava primjenu 900 IU (66 mikrograma) u 1,5 ml.
* Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

**Kako GONAL‑f izgleda i sadržaj pakiranja**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* GONAL‑f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
* Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 4 igle za jednokratnu upotrebu.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

* GONAL‑f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
* Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 8 igala za jednokratnu upotrebu.

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

* GONAL‑f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
* Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 12 igala za jednokratnu upotrebu.

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

* GONAL‑f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
* Isporučuje se u pakiranju s 1 napunjenom brizgalicom i 20 igala za jednokratnu upotrebu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f 150 IU/0,25 ml NAPUNJENA BRIZGALICA**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f 300 IU/0,5 ml NAPUNJENA BRIZGALICA**

*<GONAL-f 450 IU- PEN >*

**GONAL‑f 450 IU/0,75 ml NAPUNJENA BRIZGALICA**

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

**GONAL‑f 900 IU/1,5 ml NAPUNJENA BRIZGALICA**

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

folitropin alfa

Sadržaj

1. Kako koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL‑f

2. Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

3. Prije nego počnete koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

4. Priprema napunjene brizgalice lijeka GONAL-f za injekciju

5. Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik

6. Injiciranje doze

7. Nakon injekcije

8. Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici (vidjeti tablicu na kraju)

Upozorenje: Molimo Vas da pročitate ove upute za uporabu prije nego što počnete koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f. Strogo slijedite opisani postupak, jer može biti različit od Vašeg prethodnog iskustva.

1. Kako koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL‑f

* Nemojte dijeliti brizgalicu s drugima. Brizgalica je samo za potkožnu primjenu.
* Brojevi na **prozorčiću za prikaz doze** su izraženi u međunarodnim jedinicama, odnosno IU. Vaš liječnik će Vam reći koliko IU trebate ubrizgati svaki dan.
* Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** pomoći će Vam da:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Podesite propisanu dozu. |  |
| b. Provjerite jeste li primijenili cijelu injekciju. |  |
| c. Pročitate kolika je preostala doza koju treba ubrizgati koristeći drugu brizgalicu. |  |

* Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme. Na primjer: 
* Vaš liječnik/ljekarnik reći će Vam koliko brizgalica trebate da biste u potpunosti proveli liječenje.

**2. Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici**

Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici.

Zabilježite u dnevnik liječenja količinu IU koju ste ubrizgali svaki put.

* Zabilježite broj dana liječenja (1), datum (2) i vrijeme (3) davanja injekcije.
* Volumen Vaše brizgalice već je naveden u prvom retku tablice (4).
* Zabilježite propisanu dozu u dijelu „Propisana doza” (5).
* Prije injekcije provjerite jeste li podesili ispravnu dozu (6).
* Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze.**
* Potvrdite da ste primili cijelu injekciju (7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako nije „0” (8).
* Po potrebi, dajte si injekciju koristeći drugu brizgalicu nakon što podesite preostalu dozu zabilježenu u dijelu “Količina prikazana nakon injekcije” (8).
* Zabilježite tu preostalu dozu u dijelu **„Količina podešena za ubrizgavanje”** u sljedećem retku (6).

OPREZ:

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje vam da svaki dan provjerite jeste li primili cijelu propisanu dozu.*

Primjer dnevnika liječenja:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  150 **IU/**0,25 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prkazana nakon injekcije** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 IU | *100* | *100* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#2* | *11/06/* | 07:00 | 150 IU | *100* | *100* | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu. ***50***.. pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *11/06* | 07:00 | 150 IU | *N/A* | ***50*** | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  300 **IU/**0,5 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prkazana nakon injekcije** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 300 IU | *125* | *125* | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu. ***75***.. pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 IU | *N/A* | ***75*** | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  450 **IU/**0,75 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prkazana nakon injekcije** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 450 IU | *175* | *175* | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu. ***75***.. pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 IU | *N/A* | ***75*** | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  900 **IU/**1,5 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prkazana nakon injekcije** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ako "0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06/* | 07:00 | 900 IU | *350* | *350* | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu. ***150***.. pomoću nove brizgalice |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 IU | *N/A* | ***150*** | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu .......... pomoću nove brizgalice |

**Napomena:** Najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 150 IU iznosi 150 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 300 IU iznosi 300 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 450 IU iznosi 450 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 900 IU iznosi 450 IU.

3. Prije nego počnete koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

* Operite ruke vodom i sapunom.
* Pronađite čistu i **ravnu površinu.**
* Provjerite **datum isteka valjanosti** na naljepnici na brizgalici.
* Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Gumb za podešavanje doze | 5. spojnica za iglu s navojima | 9. Unutarnji štitnik igle |
| 2. **Prozorčić za prikaz doze** | 6. Zatvarač brizgalice | 10. Vanjski zatvarač igle |
| 3. Klip | 7. Odvojiva folija | 11. Blazinice natopljene alkoholom |
| 4. Držač spremnika | 8. Uklonjiva igla | 12. Spremnik za odlaganje oštrih predmeta |

4. Priprema napunjene brizgalice lijeka GONAL-f za injekciju

**4.1 Skinite zatvarač brizgalice**

**4.2 Provjerite na prozorčiću za prikaz doze da je podešena “0”.**



**4.3 Pripremite iglu za injekciju**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| * Uzmite novu iglu - koristite samo priložene igle “za jednokratnu primjenu”. * Čvrsto držite vanjski zatvarač igle. * Provjerite da odvojiva folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena. | Primjer dobro zalijepljene folije | | Primjer loše zalijepljene folije |
| * Uklonite odvojivu foliju. | |  |  |

OPREZ:

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Ako je odvojiva folija oštećena ili odlijepljena, nemojte koristiti tu iglu. Bacite je u spremnik za odlaganje oštrih predmeta. Uzmite novu iglu.*

**4.4 Spojite iglu**

* Spojite spojnicu za iglu s navojima napunjene brizgalice lijeka GONAL-f s vanjskim zatvaračem igle tako što ćete je zavrtati sve dok ne osjetite lagani otpor.

**Upozorenje:** Nemojte prečvrsto spojiti iglu; iglu će možda biti teško ukloniti nakon injekcije.

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| * Nježno povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga. **Odložite ga sa strane za kasniju uporabu.** * Držite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f tako da je igla usmjerena prema gore. * Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik. |  |

**4.5. Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vršku igle**

|  |  |
| --- | --- |
| * Ako ugledate kapljicu (kapljice) tekućine, nastavite do **dijela 5: Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik.**   **Upozorenje:** Provjerite vidi li se kapljica **SAMO** kad **PRVI PUT** koristite novu napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f da biste istisnuli zrak iz sustava. |  |

OPREZ:

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) na vrhu ili blizu vrha igle kad* ***prvi put*** *koristite novu brizgalicu, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici.*

**Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite napunjenu brizgalicu:**



1. Pažljivo okrenite gumb za podešavanje doze u smjeru kazaljke na satu sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne **pojavi 25**. Ako ga zakrenete dalje od 25, samo okrenite gumb za podešavanje doze unatrag.



2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.

3. Tapkajte držač spremnika lagano prstom.

4. Pritisnite gumb za podešavanje doze **do kraja**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine.

5. Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazana „0“.

6. Nastavite do **dijela 5: Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik**

5. Podešavanje doze koju Vam je propisao liječnik

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1** Brizgalica sadrži 150 IU folitropina alfa.

* **Najviša doza** koja se može podesiti na brizgalici od 150 IU **iznosi 150 IU.** Najniža doza koja se može podesiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1** Brizgalica sadrži 300 IU folitropina alfa.

* **Najviša doza** koja se može podesiti na brizgalici od 300 IU **iznosi 300 IU.** Najniža doza koja se može podesiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

**5.1** Brizgalica sadrži 450 IU folitropina alfa.

* **Najviša doza** koja se može podesiti na brizgalici od 450 IU **iznosi 450 IU.** Najniža doza koja se može podesiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

*<GONAL-f 900 IU - PEN >*

**5.1** Brizgalica sadrži 900 IU folitropina alfa.

* **Najviša doza** koja se može podesiti na brizgalici od 900 IU **iznosi 450 IU.** Najniža doza koja se može podesiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

**5.2** **Okrećite gumb za podešavanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Okrećite gumb za podešavanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja | * Okrećite gumb za podešavanje doze **unatrag** za ispravak doze |

**5.3** Podesite dozu koju Vam je propisao liječnik (u primjeru sa slike, to je 50 IU).



Upozorenje: Prije nego što krenete na sljedeći korak, provjerite da je na prozorčiću za prikaz doze prikazana cijela propisana doza.

6. Ubrizgavanje doze

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **6.1** Odaberite mjesto za injekciju u području u koje se daju injekcije, kako su Vam rekli liječnik ili medicinska sestra.  Da bi se smanjila nadraženost kože, svaki dan odaberite drugo mjesto. | Područje za injekciju | | |
| **6.2** Očistite kožu tako što ćete je obrisati blazinicom natopljenom alkoholom.  **6.3**  Provjerite još jedanput da je na prozorčiću za prikaz doze prikazana ispravna doza.  **6.4** Ubrizgajte dozu kako su vas uvježbali liječnik ili medicinska sestra. | | |  | |
| * Polako i do kraja ubodite iglu u kožu (1). | |  | | |
| * **Pritisnite gumb za dozu do kraja** i zadržite pritisak kako biste dali cijelu injekciju. * Držite gumb za dozu pritisnut još najmanje 5 sekundi tako da budete sigurni da se ubrizgali cijelu dozu (2). Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga. * Broj doze prikazan u prozorčiću za prikaz doze vratit će se na „0“. |  | | | |
| * Nakon najmanje 5 sekundi, izvucite iglu iz kože i dalje držeći pritisnut gumb za podešavanje (3). * Otpustite gumb za podešavanje doze.   **Upozorenje:** Pazite da za svaku injekciju uvijek koristite novu iglu. |  | | | |

**7. Nakon injekcije**

**7.1** **Provjerite jeste li primijenili cijelu injekciju**

* + Provjerite da je na prozorčiću za prikaz doze prikazana „0“.



**Upozorenje:** Ako je u **prozorčiću za prikaz doze** prikazan broj veći od „0“, to znači da je napunjena brizgalica lijeka GONAL-f prazna i da niste primili cijelu dozu.

**7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi)**

* Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju trebate ubrizgati **koristeći novu brizgalicu.**



* Koristeći drugu brizgalicu, ponovite korake iz dijela 3 **(“Prije nego počnete koristiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f “)** i dijela 4 **(“Priprema napunjene brizgalice lijeka GONAL-f za injekciju “)**.
* Podesitedozu na preostalu količinukoju ste zabilježili u dnevnik liječenja ili broj koji je još uvijek prikazan na prozorčiću za prikaz doze na prethodnoj brizgalici i ubrizgajte.

**7.3 Uklanjanje igle nakon svake injekcije**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| * Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu. * Jednom rukom čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle. * Nastavite potiskivati iglu u zatvarač uz pomoć pritiska na čvrstu površinu sve dok ne začujete škljocaj („click“). | | |  | |
| * Čvrsto držeći vanjski zatvarač igle, odvojite iglu **zakretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.**   Bacite uporabljenu iglu na siguran način. |  | | |  |
| * Nemojte nikada ponovno koristiti istu iglu. Nemojte nikada dijeliti igle s drugima. | |  | | | |
| * Vratite zatvarač na brizgalicu. | |

**7.4. Čuvanje napunjene brizgalice lijeka GONAL-f**

OPREZ:

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nikad nemojte pohraniti brizgalicu s pričvršćenom iglom.

**Uvijek uklonite iglu s napunjene brizgalice lijeka GONAL-f prije nego što vratite zatvarač brizgalice.**

* Čuvajte brizgalicu u originalnom pakiranju na sigurnom mjestu.
* Kada se brizgalica isprazni, upitajte svojeg ljekarnika kako je baciti.

**Upozorenje**: Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.

8. Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  150 **IU/** 0,25 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prikazana nakon injekcije** | |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 150 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  300 **IU/** 0,5 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prikazana nakon injekcije** | |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 300 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 450 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  450 **IU/** 0,75 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prikazana nakon injekcije** | |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 450 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |

*<GONAL-f 900 IU - PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Broj dana liječenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Vrijeme** | **4**  **Volumen brizgalice**  900 **IU/**1,5 **ml** | **5**  **Propisana doza** | **6 7 8**  **Prozorčić za prikaz doze** | | |
| **Količina podešena za ubrizgavanje** | **Količina prikazana nakon injekcije** | |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |
|  | **/** | **:** | 900 IU |  |  | ako"0",  injekcija je potpuna | ako nije "0", potrebna je druga injekcija  Ubrizgajte ovu količinu ..........pomoću nove brizgalice |

Napomena: Najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 150 IU iznosi 150 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 300 IU iznosi 300 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 450 IU iznosi 450 IU; najviša doza koja se može podesiti na brizgalici od 900 IU iznosi 450 IU.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u** {**MM/GGGG**}.