**VEDLEGG I**

# PREPARATOMTALE

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

*<GONAL-f 75 IU>*

Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram med follitropin alfa\*, som tilsvarer 75 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 75 IE per ml.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Hvert flerdosehetteglass inneholder 87 mikrogram med follitropin alfa\*(som tilsvarer 1 200 IE), som gir 77 mikrogram, (som tilsvarer 1 050 IE) i 1,75 ml. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

*<GONAL-f 450 IU>*

Hvert flerdosehetteglass inneholder 44 mikrogram med follitropin alfa\*(som tilsvarer 600 IE), som gir 33 mikrogram, (som tilsvarer 450 IE) i 0,75 ml. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

\* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r‑hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA‑teknologi

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

Hjelpestoff med kjent effekt: Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 9,45 mg benzylalkohol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret leveres som: hvit frysetørket pellet.

Oppløsningsmiddelet leveres som: klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,5‑7,5.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Hos voksne kvinner

* Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
* Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
* GONAL‑f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er anbefalt for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel. I kliniske prøvninger er disse pasientene definert ved et endogent serumnivå LH <1,2 IE/l.

Hos voksne menn

* GONAL‑f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med GONAL‑f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

Doseanbefalinger for GONAL‑f er de samme som brukes for urinderivert‑FSH. Klinisk vurdering av GONAL‑f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være tilsvarende det som gjelder for legemidler som inneholder urinderivert‑FSH. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Sammenlignende studier har vist at pasienter i gjennomsnitt trenger lavere kumulativ dose og kortere behandlingsvarighet med GONAL‑f sammenlignet med urinderivert‑FSH. Det er derfor vurdert hensiktsmessig å gi en lavere total dose GONAL‑f enn det som er vanlig for urindervert‑FSH, ikke bare for å optimalisere follikulær utvikling, men også for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Se pkt. 5.1.

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

Tilsvarende doser av monodose- og flerdose-formuleringen av GONAL‑f er vist å være bioekvivalente.

Følgende tabell angir mengden som skal administreres for å gi den forskrevne dosen:

|  |  |
| --- | --- |
| **Dose (IE)** | **Mengde som skal injiseres (ml)** |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

*Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)*

GONAL‑f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

Et vanlig brukt behandlingsregime begynner med 75‑150 IE FSH daglig og økes om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons. Behandling må tilpasses pasientens individuelle respons. Denne følges ved å måle follikkelstørrelse med ultralyd og/eller østrogenspeil i serum. Maksimal daglig dose overstiger vanligvis ikke 225 IE FSH. Dersom pasienten ikke responderer etter 4 ukers behandling, bør man avbryte behandlingssyklusen og pasienten bør gjennomgå ytterligere evaluering, før hun deretter kan begynne på nytt med en høyere startdose enn i den avbrutte syklusen.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r‑hCG) eller 5 000 IE-10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter siste GONAL‑f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon (IUI).

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

*Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multippel follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning*

Et vanlig behandlingsregime for superovulering omfatter tilførsel av 150‑225 IE GONAL‑f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen. Behandlingen fortsettes til tilstrekkelig follikulær utvikling er oppnådd (etter vurdering av serumøstrogen og/eller ultralydundersøkelse). Dosen justeres etter pasientens respons, dog vanligvis ikke til mer enn 450 IE daglig. Tilstrekkelig follikulær utvikling oppnås i gjennomsnitt ved tiende behandlingsdag (5–20 dager).

En enkel injeksjon på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter den siste GONAL‑f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Nedregulering med en GnRH (gonadotropin-releasing hormone)-agonist eller antagonist benyttes ofte for å hemme den endogene LH stigningen og for å kontrollere toniske nivåer av LH. Ved et vanlig behandlingsregime begynner behandlingen med GONAL‑f omtrent 2 uker etter at agonistbehandlingen begynte, og begge fortsetter til tilstrekkelig follikulær utvikling er oppnådd. For eksempel kan man, etter to ukers behandling med en agonist, tilføre 150‑225 IE GONAL‑f i de første 7 dagene. Dosen justeres så etter ovarienes respons.

Samlet erfaring med IVF viser generelt at antall vellykkete behandlinger er likt gjennom de fire første forsøkene, for deretter å avta gradvis.

*Kvinner med anovulasjon på grunn av alvorlig LH og FSH mangel*

Hos kvinner som mangler LH og FSH (hypogonadotrope hypogonadisme), er hensikten med behandling med GONAL‑f, å utvikle èn moden Graafs follikel i kombinasjon med LH. Oocyten frigjøres deretter fra follikelen etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL‑f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Da disse pasientene er amenorreiske og har lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75‑150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7‑14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5‑75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter siste GONAL‑f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon.

Alternativt kan man utføre en IUI.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpeus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før.

*Menn med hypogonadotrop hypogonadisme*

GONAL‑f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

*Eldre*

Det er ikke relevant å bruke GONAL‑f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL‑f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

*Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.*

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL‑f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

*Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke GONAL‑f i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL‑f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL‑f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL‑f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

*<GONAL-f 75 IU>*

Injeksjonsstedet bør skiftes daglig.

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

Da GONAL‑f flerdose er ment for flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk.

Det samme injeksjonsstedet må ikke brukes på etterfølgende dager, siden lokale reaksjoner på benzylalkohol kan forekomme.

Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og administrering av GONAL‑f pulver og væske til injeksjonsvæske, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

**4.3 Kontraindikasjoner**

* overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
* tumor i hypothalamus eller hypofysen
* ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke skyldes polycystisk ovarialsyndrom
* gynekologisk blødning av ukjent etiologi

ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL‑f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

* primær ovarialsvikt
* misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet

fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.

* primær testikulær insuffisiens

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL‑f er et potent gonadotropt middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og andre fagfolk, samt at aktuelt monitoreringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL‑f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL‑f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL‑f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovariell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL‑f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7‑14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5‑75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL‑f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL‑f/LH er lik den som oppnås med hMG.

*Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)*

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, plevrahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerte, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridning eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer polycystisk ovarialsyndrom, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer (f.eks. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/l i anovulasjon; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/l ved assistert befruktningsteknologi) og et stor antall utviklende follikler (f.eks. > 3 follikler på ≥ 14 mm i diameter ved anovulasjon; ≥ 20 follikler på ≥ 12 mm i diameter ved assistert befruktning).

Fastholdelse til anbefalt GONAL‑f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer som f.eks. et serumøstradiolnivå på > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/l og/eller ≥ 40 follikler totalt. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

*Multippel graviditet*

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multippel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multippel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multippel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multippel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

*Spontanabort*

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

*Ektopisk graviditet*

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

*Neoplasmer i reproduksjonssystemet*

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

*Medfødte misdannelser*

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

*Tromboembolisme*

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL‑f/hCG‑terapi. GONAL‑f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL‑f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

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

Oppløsningsmidlet inneholder benzylalkohol

Etter rekonstituering med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av GONAL‑f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH‑agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL‑f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL‑f.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

GONAL‑f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal‑toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL‑f.

Amming

GONAL‑f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal‑f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er forventet at GONAL‑f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000).

Behandling hos kvinner

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

*Nevrologiske sykdommer*

Svært vanlige: Hodepine

*Karsykdommer*

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

*Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer*

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

*Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige: Akne

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer*

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

*Undersøkelser*

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Effekten av overdosering med GONAL‑f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC‑kode: G03GA05

Hos kvinner er utvikling av modne Graafs follikler det viktigste resultat av parenteral administrasjon av FSH. Hos kvinner med anovulasjon er målet med GONAL‑f terapi å utvikle en enkelt moden Graafs follikkel som kan frigi ovum etter administrering av hCG.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvninger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå < 1,2 IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH‑målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r‑hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL‑f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL‑f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe‑studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL‑f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | urinderivert‑FSH  (n = 116) |
| Antall uthentede oocytter | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Antall dager hvor FSH‑stimulering var nødvendig | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behov for å øke dosen (%) | 56,2 | 85,3 |

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant (p< 0,05) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL‑f og hCG i minst 4 måneder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på ca. en dag. Steady-state distribusjonsvolumet og total clearance er henholdsvis 10 l og 0,6 l/t. En åttendedel av follitropin alfa dosen utskilles i urinen.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet ca. 70 %. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3‑4 dager. Hos kvinner med hemming av endogen gonadotropinutskillelse har follitropin alfa vist seg å effektivt stimulere follikkelutvikling og steroidproduksjon, tross ikke målbare LH‑nivåer.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

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

I kaniner resulterte injeksjon av både tilberedt preparat med 0,9 % benzylalkohol og 0,9 % benzylakohol alene, i en lett blødning og subakutt inflammasjon etter en enkelt subkutan injeksjon, eller mild inflammasjon og degenerative forandringer etter en enkelt intramuskulær injeksjon.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL‑f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

*<GONAL-f 75 IU>*

Pulver

Sakkarose

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Metionin

Polysorbat 20

Konsentrert fosforsyre

Natriumhydroksid

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker

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

Pulver

Sakkarose

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Konsentrert fosforsyre

Natriumhydroksid

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker

Benzylalkohol

**6.2 Uforlikeligheter**

*<GONAL-f 75 IU>*

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

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

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

**6.3 Holdbarhet**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 år.

Til umiddelbar bruk og engangsbruk etter åpning og tilberedning.

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

2 år.

Den tilberedte oppløsningen er holdbar i 28 dager ved høyst 25 °C.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

*<GONAL-f 75 IU>*

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når legemiddelet er tilberedt (blandet med væsken), skal det oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i den originale beholderen for å beskytte mot lys.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I), med gummipropp (brombutylgummi) og ”flip-off” aluminiumslokk. Oppløsningsmiddelet på 1 ml er pakket i 1 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp.

Legemidlet foreligger i pakninger på 1, 5 eller 10 hetteglass med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I), med gummipropp (brombutylgummi) og ”flip-off” aluminiumslokk. Oppløsningsmiddelet er pakket i 2 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp. Administrasjonssprøyten er av polypropylen og den innstøpte kanylen av rustfritt stål.

Legemidlet foreligger i pakninger med 1 hetteglass inneholdende pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for tilberedning, samt 15 engangssprøyter for administrasjon gradert i FSH‑enheter.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I) med gummipropp (brombutylgummi) og ”flip-off” aluminiumslokk. Oppløsningsmiddelet er pakket i 1 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp. Administrasjonssprøyten er av polypropylen og den innstøpte kanylen av rustfritt stål.

Legemidlet foreligger i pakninger med 1 hetteglass inneholdende pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for tilberedning, samt 6 engangssprøyter for administrasjon gradert i FSH‑enheter.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

*<GONAL-f 75 IU>*

Kun til engangsbruk.

GONAL‑f må tilberedes med oppløsningsvæsken før bruk (se avsnittet “Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL‑f pulver og oppløsningsvæske” i pakningsvedlegget).

GONAL‑f kan oppløses sammen med lutropin alfa og administreres sammen som en enkelt injeksjon. I så fall bør lutropin alfa løses opp først og deretter brukes for å blande GONAL‑f pulveret.

Studier har vist at samtidig administrering med lutropin alfa ikke endrer aktiviteten, stabiliteten, farmakokinetikken eller de farmakodynamiske egenskapene til virkestoffene signifikant.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver skal tilberedes med de medfølgende 2 ml oppløsningsvæske før bruk.

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver må ikke blandes i andre GONAL‑f-beholdere.

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal kun brukes til tilberedning, og deretter kasseres i samsvar med gjeldende lokale krav. Boksen med GONAL‑f flerdose inneholder et sett med administrasjonssprøyter gradert i FSH‑enheter. Alternativt kan graderte 1 ml-sprøyter med fast kanyle for subkutan injeksjon brukes (se avsnittet “Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL‑f pulver og oppløsningsvæske” i pakningsvedlegget).

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver skal tilberedes med medfølgende 1 ml oppløsningsvæske før bruk.

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver må ikke blandes i andre GONAL‑f-beholdere.

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal kun brukes til tilberedning, og deretter kasseres i samsvar med gjeldende lokale krav. Boksen med GONAL‑f flerdose inneholder et sett med administrasjonssprøyter gradert i FSH‑enheter. Alternativt kan graderte 1 ml-sprøyter med fast kanyle for subkutan injeksjon brukes (se avsnittet “Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL‑f pulver og oppløsningsvæske” i pakningsvedlegget).

Den tilberedte oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml med oppløsning inneholder 600 IE med follitropin alfa\* (som tilsvarer 44 mikrogram/ml).

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 150 IE (som tilsvarer 11 mikrogram) i 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) i 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) i 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) i 1,5 ml.

\* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r‑hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA‑teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,7‑7,3.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjoner**

Hos voksne kvinner

* Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
* Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
* GONAL‑f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er anbefalt for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel. I kliniske prøvninger er disse pasientene definert ved et endogent serumnivå LH <1,2 IE/l.

Hos voksne menn

* GONAL‑f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med GONAL‑f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Pasientene må gis korrekt antall penner for behandlingsforløpet og læres opp til å bruke korrekt injeksjonsteknikk.

Dosering

Doseanbefalinger for GONAL‑f er de samme som brukes for urinderivert‑FSH. Klinisk vurdering av GONAL‑f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være tilsvarende det som gjelder for legemidler som inneholder urinderivert‑FSH. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Sammenlignende studier har vist at pasienter i gjennomsnitt trenger lavere kumulativ dose og kortere behandlingsvarighet med GONAL‑f sammenlignet med urinderivert‑FSH. Det er derfor vurdert hensiktsmessig å gi en lavere total dose GONAL‑f enn det som er vanlig for urindervert‑FSH, ikke bare for å optimalisere follikulær utvikling, men også for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Se pkt. 5.1.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdoseformuleringen av GONAL‑f er vist å være bioekvivalente.

*Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)*

GONAL‑f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

Et vanlig brukt behandlingsregime begynner med 75‑150 IE FSH daglig og økes om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons. Behandling må tilpasses pasientens individuelle respons. Denne følges ved å måle follikkelstørrelse med ultralyd og/eller østrogenspeil i serum. Maksimal daglig dose overstiger vanligvis ikke 225 IE FSH. Dersom pasienten ikke responderer etter 4 ukers behandling, bør man avbryte behandlingssyklusen og pasienten bør gjennomgå ytterligere evaluering, før hun deretter kan begynne på nytt med en høyere startdose enn i den avbrutte syklusen.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r‑hCG) eller 5 000 IE-10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter siste GONAL‑f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon (IUI).

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

*Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multippel follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning*

Et vanlig behandlingsregime for superovulering omfatter tilførsel av 150‑225 IE GONAL‑f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen. Behandlingen fortsettes til tilstrekkelig follikulær utvikling er oppnådd (etter vurdering av serumøstrogen og/eller ultralydundersøkelse). Dosen justeres etter pasientens respons, dog vanligvis ikke til mer enn 450 IE daglig. Tilstrekkelig follikulær utvikling oppnås i gjennomsnitt ved tiende behandlingsdag (5–20 dager).

En enkel injeksjon på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter den siste GONAL‑f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Nedregulering med en GnRH (gonadotropin-releasing hormone)-agonist eller antagonist benyttes ofte for å hemme den endogene LH stigningen og for å kontrollere toniske nivåer av LH. Ved et vanlig behandlingsregime begynner behandlingen med GONAL‑f omtrent 2 uker etter at agonistbehandlingen begynte, og begge fortsetter til tilstrekkelig follikulær utvikling er oppnådd. For eksempel kan man, etter to ukers behandling med en agonist, tilføre 150‑225 IE GONAL‑f i de første 7 dagene. Dosen justeres så etter ovarienes respons.

Samlet erfaring med IVF viser generelt at antall vellykkete behandlinger er likt gjennom de fire første forsøkene, for deretter å avta gradvis.

*Kvinner med anovulasjon på grunn av alvorlig LH og FSH mangel*

Hos kvinner som mangler LH og FSH (hypogonadotrope hypogonadisme), er hensikten med behandling med GONAL‑f, å utvikle èn moden Graafs follikel i kombinasjon med LH. Oocyten frigjøres deretter fra follikelen etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL‑f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Da disse pasientene er amenorreiske og har lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75‑150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7‑14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5‑75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24‑48 timer etter siste GONAL‑f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon.

Alternativt kan man utføre en IUI.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpeus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før.

*Menn med hypogonadotrop hypogonadisme*

GONAL‑f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

*Eldre*

Det er ikke relevant å bruke GONAL‑f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL‑f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

*Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.*

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL‑f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

*Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke GONAL‑f i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL‑f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL‑f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL‑f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL‑f ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk. For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og ”Bruksanvisning”.

**4.3 Kontraindikasjoner**

* overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
* tumor i hypothalamus eller hypofysen
* ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke skyldes polycystisk ovarialsyndrom
* gynekologisk blødning av ukjent etiologi

ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL‑f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

* primær ovarialsvikt
* misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet

fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.

* primær testikulær insuffisiens

**4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL‑f er et potent gonadotropt middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og andre fagfolk, samt at aktuelt monitoreringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL‑f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL‑f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL‑f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovariell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL‑f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7‑14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5‑75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL‑f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL‑f/LH er lik den som oppnås med hMG.

*Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)*

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, plevrahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerte, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridning eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer polycystisk ovarialsyndrom, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer (f.eks. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/l i anovulasjon; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/l ved assistert befruktningsteknologi) og et stor antall utviklende follikler (f.eks. > 3 follikler på ≥ 14 mm i diameter ved anovulasjon; ≥ 20 follikler på ≥ 12 mm i diameter ved assistert befruktning).

Fastholdelse til anbefalt GONAL‑f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer som f.eks. et serumøstradiolnivå på > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/l og/eller ≥ 40 follikler totalt. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

*Multippel graviditet*

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multippel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multippel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multippel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multippel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

*Spontanabort*

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

*Ektopisk graviditet*

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

*Neoplasmer i reproduksjonssystemet*

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

*Medfødte misdannelser*

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

*Tromboembolisme*

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL‑f/hCG‑terapi. GONAL‑f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL‑f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

**4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig bruk av GONAL‑f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH‑agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL‑f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL‑f.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Graviditet

GONAL‑f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal‑toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL‑f.

Amming

GONAL‑f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal‑f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1)

**4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er forventet at GONAL‑f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000).

Behandling hos kvinner

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

*Nevrologiske sykdommer*

Svært vanlige: Hodepine

*Karsykdommer*

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

*Gastrointestinale sykdommer*

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer*

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

*Forstyrrelser i immunsystemet*

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

*Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

*Hud- og underhudssykdommer*

Vanlige: Akne

*Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer*

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

*Undersøkelser*

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Overdosering**

Effekten av overdosering med GONAL‑f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC‑kode: G03GA05

Hos kvinner er utvikling av modne Graafs follikler det viktigste resultat av parenteral administrasjon av FSH. Hos kvinner med anovulasjon er målet med GONAL‑f terapi å utvikle en enkelt moden Graafs follikkel som kan frigi ovum etter administrering av hCG.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvninger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå < 1,2 IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH‑målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r‑hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL‑f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL‑f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe‑studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL‑f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | GONAL‑f (n = 130) | urinderivert‑FSH  (n = 116) |
| Antall uthentede oocytter | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Antall dager hvor FSH‑stimulering var nødvendig | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behov for å øke dosen (%) | 56,2 | 85,3 |

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant (p< 0,05) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL‑f og hCG i minst 4 måneder.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på ca. en dag. Steady-state distribusjonsvolumet og total clearance er henholdsvis 10 l og 0,6 l/t. En åttendedel av follitropin alfa dosen utskilles i urinen.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet ca. 70 %. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3‑4 dager. Hos kvinner med hemming av endogen gonadotropinutskillelse har follitropin alfa vist seg å effektivt stimulere follikkelutvikling og steroidproduksjon, tross ikke målbare LH‑nivåer.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL‑f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Poloksamer 188

Sakkarose

Metionin

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

m-kresol

Fosforsyre, konsentrert

Natriumhydroksid

Vann til injeksjonsvæsker

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

2 år.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd. Oppbevares ved høyst 25 °C. Pasienten skal skrive første bruksdag på GONAL‑f ferdigfylt penn.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C‑8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet fjernes fra kjøleskapet, uten å kjøles ned igjen, i opp til 3 måneder ved høyst 25 °C. Produktet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen 3 måneder.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselokk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 4 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselokk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 8 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselokk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 12 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselokk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 20 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Se ”Bruksanvisning”.

Oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd.

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderampullen ikke kan fjernes.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderampullen ikke kan fjernes.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderampullen ikke kan fjernes.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderampullen ikke kan fjernes.

Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

*<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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**VEDLEGG II**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

# A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Sveits

Eller

Merck S.L.

C/Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

Spania

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italia

# B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

# C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

* **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

# D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

* **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

* på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
* når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

# A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-F 75 IE, BOKS MED 1, 5 OG 10 HETTEGLASS OG 1, 5 OG 10 FERDIGFYLTE SPRØYTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 75 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 75 IE per ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.

Injeksjonsvæske, oppløsning: vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml oppløsningsvæske.

5 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

5 ferdigfylte sprøyter med 1 ml oppløsningsvæske.

10 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

10 ferdigfylte sprøyter med 1 ml oppløsningsvæske.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ­-VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt produkt eller avfallsmateriale skal kastes.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/025 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

EU/1/95/001/026 5 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

EU/1/95/001/027 10 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

10 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

Væskens lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 75 ie

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 75 IE, HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 75 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

75 IE

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL-f 75 IE, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Væske til pulver til injeksjonsvæske, oppløsning til GONAL‑f

vann til injeksjonsvæsker

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml/ferdigfylt sprøyte

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, BOKS MED 1 HETTEGLASS OG 1 FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert flerdosehetteglass inneholder 87 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 1 200 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.

Væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske.

15 engangssprøyter til injeksjon graderte i FSH‑enheter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -­VEI(ER)**

For flere injeksjoner.

Les pakningsvedlegget for bruksanvisning.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal bare brukes for tilberedning.

Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter tilberedning skal oppløsningen oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalbeholderen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning kastes 28 dager etter tilberedning.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/021 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

15 engangssprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

Væskens lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 1050 ie

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 1050 IE/1,75 ML HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. DATO FOR TILBEREDNING**

Dato

**5. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**6. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 200 IE/hetteglass

**7. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til bruk med GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml

vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml/ferdigfylt sprøyte

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, BOKS MED 1 HETTEGLASS OG 1 FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 450 IE/0,75 mlpulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert flerdosehetteglass inneholder 44 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 600 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.

Væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hetteglass med pulver til injeksjonvæske, oppløsning.

1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml væske.

6 engangssprøyter til injeksjon graderte i FSH‑enheter.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ­VEI(ER)**

For flere injeksjoner.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal bare brukes for tilberedning.

Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter tilberedning skal oppløsningen oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalbeholderen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt oppløsning kastes 28 dager etter tilberedning.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/031 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

6 engangssprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

Væskens lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 450 ie

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 450 IE/0,75 mlpulver til injeksjonsvæske, oppløsning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. DATO FOR TILBEREDNING**

Dato

**5. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**6. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

600 IE/hetteglass

**7. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL-f 450 IU/0,5 ML, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Oppløsningsvæske til bruk med GONAL‑f 450 IE/0,75 ml

vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml/ferdigfylt sprøyte

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 150 IU/0,25 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte flerdosepenn gir 150 IE follitropin alfa, som tilsvarer 11 mikrogram, per 0,25 ml.

Follitropin alfa, 600 IE/ml (som tilsvarer 44 mikrogram/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 flerdose ferdigfylt penn

4 injeksjonskanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ­VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan, innen holdbarhetsdatoen, oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder uten å kjøles ned og må kastes etterpå.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/000 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

4 kanyler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 150 ie/0,25 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENnen**

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ML PENN, KLISTREMERKE**

*Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.*



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

150 IE/0,25 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 300 IU/0,5 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte flerdosepenn gir 300 IE follitropin alfa, som tilsvarer 22 mikrogram, per 0,5 ml.

Follitropin alfa, 600 IE/ml (som tilsvarer 44 mikrogram/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 flerdose ferdigfylt penn

8 injeksjonskanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -­VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan, innen holdbarhetsdatoen, oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder uten å kjøles ned og må kastes etterpå.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/033 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

8 kanyler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 300 ie/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENnen**

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ML PENN, KLISTREMERKE**

*Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.*



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

300 IE/0,5 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 450 IE/0,75 mlinjeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte flerdosepenn gir 450 IE follitropin alfa, som tilsvarer 33 mikrogram, per 0,75 ml.

Follitropin alfa, 600 IE/ml (som tilsvarer 44 mikrogram/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 flerdose ferdigfylt penn

12 injeksjonskanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -­VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan, innen holdbahetsdatoen, oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder uten å kjøles ned og må kastes etterpå.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/034 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

12 kanyler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 450 ie/0,75 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENnen**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML PENN, KLISTREMERKE**

*Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.*



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa.

Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

450 IE/0,75 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**GONAL-f 900 IE/1,5 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte flerdosepenn gir 900 IE follitropin alfa, som tilsvarer 66 mikrogram, per 1,5 ml.

Follitropin alfa, 600 IE/ml (som tilsvarer 44 mikrogram/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

1 flerdose ferdigfylt penn

20 injeksjonskanyler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ­VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet kan, innen holdbahetsdatoen, oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder uten å kjøles ned og må kastes etterpå.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/95/001/035 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

20 kanyler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 900 ie/1,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENnen**

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ML PENN, KLISTREMERKE**

*Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.*



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

Subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

900 IE/1,5 ml

**6. ANNET**

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

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

**GONAL‑f 75 IE pulver og væske**

**til injeksjonsvæske, oppløsning.**

follitropin alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske**

**til injeksjonsvæske, oppløsning**

follitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver og væske**

**til injeksjonsvæske, oppløsning**

follitropin alfa

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
* Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva GONAL‑f er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker GONAL‑f

3. Hvordan du bruker GONAL‑f

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer GONAL‑f

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hvordan du tilbereder og bruker GONAL‑f pulver og væske til injeksjonsvæske

**1. Hva GONAL‑f er og hva det brukes mot**

**Hva GONAL‑f er**

GONAL‑f inneholder et legemiddel som heter ”follitropin alfa”. Follitropin alfa er en type ”follikkelstimulerende hormon” (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles ”gonadotropiner”. Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

**Hva GONAL‑f brukes mot**

**Hos voksne kvinner** brukes GONAL‑f:

* for å bidra til å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning, og som ikke har respondert på klomifensitrat.
* i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa (”luteiniserende hormon” eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som ikke har eggløsning fordi kroppen deres produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
* for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som ”*in vitro*-fertilisering”, ”gamet-intrafallopisk transfer” eller ”zygot-intrafallopisk transfer”.

**Hos voksne menn** brukes GONAL‑f:

* I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

**2. Hva du må vite før du bruker GONAL‑f**

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

**Bruk ikke GONAL‑f**

* dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
* dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
* dersom du er **kvinne**:
* med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
* med vaginal blødning av ukjent årsak.
* med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
* med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
* dersom du er **mann**:
  + med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL‑f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Porfyri

Informer legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriner, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informer legen din med en gang dersom:

* huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
* du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4).

Dersom du ikke får eggløsning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL‑f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multippel graviditet

Når du bruker GONAL‑f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen (”multippel graviditet”, som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multippel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multippel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL‑f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multippel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL‑f‑behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL‑f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn

GONAL‑f er ikke indisert for bruk på barn.

**Andre legemidler og GONAL‑f**

Snakk med lege din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

* Dersom du bruker GONAL‑f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggløsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
* Dersom du bruker GONAL‑f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggløsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL‑f for å produsere follikler.

**Graviditet og amming**

Du må ikke ta GONAL‑f dersom du er gravid eller ammer.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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

**GONAL‑f inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

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

**GONAL‑f inneholder natrium og benzylalkohol**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

Når legemidlet klargjøres med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

**3. Hvordan du bruker GONAL‑f**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Bruk av dette legemidlet**

* GONAL‑f er ment for subkutan bruk, det vil si at det skal injiseres rett under huden. *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* Den forberedte oppløsningen kan brukes til flere injeksjoner.
* Den første injeksjonen med GONAL‑f skal gis under overvåkning av legen din.
* Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal injisere GONAL‑f før du kan injisere deg selv.
* Dersom du administrerer GONAL‑f selv, må du lese og følge instruksjonene, nederst i dette pakningsvedlegget kalt ”Hvordan du tilbereder og bruker GONAL‑f pulver og oppløsning", nøye.

**Hvor mye du skal bruke**

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

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

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

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE), som angis på sprøytene som følger med i pakningen.

Hvis du bruker en annen sprøyte som viser millimeter (ml) i stedet for IE, kan du følge tabellen nedenfor for å få riktig injeksjonsmengde i ml:

|  |  |
| --- | --- |
| Dose som skal injiseres (IE) | Volum som skal injiseres (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Kvinner**

**Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon**

* GONAL‑f gis vanligvis hver dag.
* Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL‑f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
* Den vanlige startdosen av GONAL‑f er 75 til 150 IE hver dag.
* GONAL‑f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
* Den maksimale daglige dosen av GONAL‑f er vanligvis ikke høyere enn 225 IE.
* Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL‑f injeksjon. Det beste tidspunket for samleie er på samme dag som hCG‑injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons etter 4 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL‑f stanses. For påfølgende behandlingssyklus vil legen din gi deg en høyere startdose med GONAL‑f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, OHSS). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL‑f enn før.

**Dersom du ikke har eggløsning eller menstruasjon og er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH‑hormoner**

* Den vanlige startdosen av GONAL‑f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
* Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
* GONAL‑f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
* Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL‑f og lutropin alfa. Det beste tidspunket for samleie er på samme dag som hCG‑injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering utføres ved å plassere spermen i livmoren.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL‑f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL‑f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL‑f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, OHSS). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL‑f enn før.

**Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning**

* Vanlig startdose med GONAL‑f er 150 til 225 IE hver dag, fra dag 2 eller 3 av behandlingssyklusen din.
* GONAL‑f‑dosen kan økes, avhengig av din respons. Den maksimale daglige dosen er 450 IE.
* Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Dette tar vanligvis omtrent 10 dager, men kan ta alt fra 5 til 20 dager. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.
* Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL‑f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

I andre tilfeller kan det være legen din først hindrer eggløsning ved å bruke et gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist. Så startes GONAL‑f omtrent to uker etter starten på agonistbehandlingen. Deretter gis både GONAL‑f og GnRH‑agonisten frem til folliklene dine utvikles som ønsket. Eksempel: Etter to ukers behandling med GnRH-agonist, administreres 150 til 225 IE GONAL‑f i 7 dager. Dosen justeres deretter i henhold til responsen i eggstokkene dine.

**Menn**

* Den vanlige dosen med GONAL‑f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
* Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
* Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

**Dersom du tar for mye av GONAL‑f**

Effekten av å ta for mye av GONAL‑f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, OHSS).

**Dersom du har glemt å ta GONAL‑f**

Hvis du glemmer å ta GONAL‑f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlige bivirkninger hos kvinner**

* Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under " Ovarialt hyperstimuleringssyndrom"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
* OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
* Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
* I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystsmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

**Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner**

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

**Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL‑f.**

**Andre bivirkninger hos kvinner**

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

* Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
* Hodepine
* Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Smerter i mageregionen
* Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
* Astmaen din kan bli verre.

**Andre bivirkninger hos menn**

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

* Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
* Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
* Astmaen din kan bli verre.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer GONAL‑f**

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene etter EXP. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL‑f hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Legemidlet brukes umiddelbart etter tilberedning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset etter EXP eller på boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning.

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL‑f hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Når oppløsningen er tilberedt kan den lagres i maksimalt 28 dager.

* Noter på hetteglasset med GONAL‑f den dagen du tilberedte oppløsningen.
* Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
* Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
* Bruk ikke GONAL‑f oppløsning som er igjen i hetteglasset etter 28 dager.

Etter behandlingen må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

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

GONAL‑f skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte bortsett fra lutropin alfa. Studier har vist at disse to legemidlene kan blandes og injiseres sammen uten negativ effekt.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver skal ikke blandes med GONAL‑f fra andre beholdere i samme hetteglass eller sprøyte.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver skal ikke blandes med GONAL‑f fra andre beholdere i samme hetteglass eller sprøyte.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av GONAL‑f**

* Virkestoff er follitropin alfa.

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

* Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram follitropin alfa.
* Etter tilberedning av den endelige injeksjonsvæsken, oppløsning, er det 75 IE (5,5 mikrogram) follitropin alfa i hver milliliter oppløsning.
* Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.
* Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæske.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Hvert hetteglass inneholder 1 200 IE follitropin alfa.
* Etter tilberedning er det 1050 IE (77 mikrogram) follitropin alfa i 1,75 ml oppløsning. Dette betyr at det er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter oppløsning.
* Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.
* Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæske og benzylalkohol.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Hvert hetteglass inneholder 600 IE follitropin alfa.
* Etter tilberedning er det 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml oppløsning. Dette betyr at det er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter oppløsning.
* Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid.
* Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæske og benzylalkohol.

**Hvordan GONAL‑f ser ut og innholdet i pakningen**

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

* GONAL‑f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
* Pulveret er en hvit pellet i et hetteglass.
* Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i en ferdigfylt sprøyte på 1 ml.
* GONAL‑f leveres i pakker på 1, 5 og 10 hetteglass med pulver og like mange hetteglass med væske. Ikke alle pakningene vil nødvendigvis bli markedsført.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
* Pulveret er en hvit pellet i et flerdosehetteglass.
* Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i en ferdigfylt sprøyte på 2 ml.
* GONAL‑f leveres i pakker på 1 hetteglass med pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med væske samt 15 engangssprøyter for injeksjon gradert i Internasjonale Enheter (IE FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
* Pulveret er en hvit pellet i et flerdosehetteglass.
* Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i en ferdigfylt sprøyte på 1 ml.
* GONAL‑f leveres i pakker på 1 hetteglass med pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med væske samt 6 engangssprøyter for injeksjon gradert i Internasjonale Enheter (IE FSH).

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

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

**HVORDAN DU SKAL TILBEREDE OG BRUKE GONAL‑f PULVER OG OPPLØSNINGSVÆSKE**

* Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal tilberede og bruke GONAL‑f pulver og oppløsningsvæske.
* Før du begynner med tilberedelsen, må du først lese disse instruksjonene fra begynnelse til slutt.
* Ta injeksjonen til samme tid hver dag.

**1. Vask hendene og finn et rent område**

* Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rene som mulig.
* Et rent bord eller kjøkkenbenk er et velegnet område

**2. Samle alt du trenger og legg det frem:**

* 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæsken (den klare væsken)
* 1 hetteglass med GONAL‑f (det hvite pulveret)
* 1 kanyle til tilberedning
* 1 tynn kanyle til injeksjon under huden

Følger ikke med i pakken:

* 2 desinfiserende servietter
* 1 avfallsbeholder

**3. Tilberede oppløsningen**

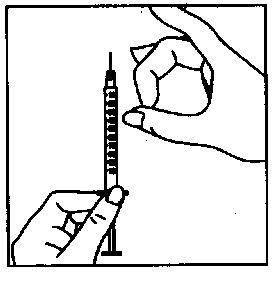
* Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset med pulver og fra den ferdigfylte sprøyten.
* Sett tilberedningskanylen på den ferdigfylte sprøyten, stikk den inn i hetteglasset med pulver og injiser langsomt all oppløsningsvæsken. Roter hetteglasset forsiktig uten å ta bort sprøyten. Hetteglasset må ikke rystes.
* Når pulveret er oppløst, kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler.
* Snu hetteglasset opp ned og trekk forsiktig oppløsningen tilbake inn i sprøyten ved å trekke i stempelet.
* Fjern sprøyten fra hetteglasset og legg den forsiktig ned. Vær nøye med å ikke berøre kanylen, og ikke la kanylen berøre noen overflater.

(Dersom det er forskrevet flere enn ett hetteglass GONAL‑f, sprøyt oppløsningen langsomt inn i et nytt hetteglass med pulver inntil antall hetteglass med pulver som ble forskrevet er oppløst i væsken. Dersom du har fått forskrevet lutropin alfa i tillegg til GONAL‑f, kan du også blande de to medikamentene som et alternativ til å injisere produktene hver for seg. Trekk opp løsningen tilbake i sprøyten etter at du har løst opp lutropin alfa pulver. Injiser denne oppløsningen langsomt inn i hetteglasset som inneholder GONAL‑f tørrstoff. Trekk opp løsningen tilbake i sprøyten når pulveret er løst. Undersøk om løsningen inneholder partikler. Løsningen skal ikke brukes dersom den ikke er klar. Opp til tre beholdere med pulver kan oppløses i 1 ml oppløsningsvæske).

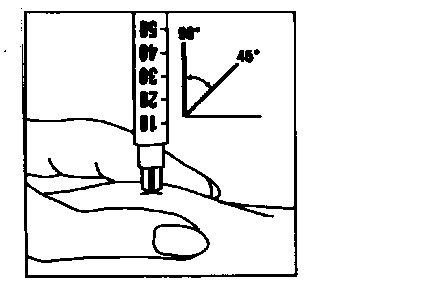
**4. Klargjøring av sprøyten for injeksjon**

* Sett på den tynne kanylen.
* Fjern luftbobler: Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



**5. Injisering av dosen**

* Injiser oppløsningen umiddelbart. Du har allerede fått råd av legen din eller en sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Injiser på et nytt sted hver dag for å minimere hudirritasjon.
* Rengjør det valgte hudområdet med en desinfiserende serviett med en sirkulær bevegelse.
* Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel.
* Injiser under huden ved å trykke forsiktig på stempelet som du ble vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Ta den tiden du trenger for å injisere all oppløsningen.
* Trekk kanylen umiddelbart ut og rens huden med en desinfiserende serviett. Bruk en sirkulær bevegelse.



**6. Etter injeksjonen**

Avfallshåndtering: Når du er ferdig med injeksjonen, kast alle kanylene og tomme hetteglass i en avfallsbeholder for skarpt avfall. Ubrukt oppløsning må kastes.

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

**HVORDAN DU SKAL TILBEREDE OG BRUKE GONAL‑f** **PULVER OG OPPLØSNINGSVÆSKE**

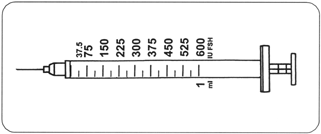
* Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal tilberede og bruke GONAL‑f pulver og oppløsningsvæske.
* Før du begynner med tilberedelsen, må du først lese disse instruksjonene fra begynnelse til slutt.
* Ta injeksjonen til samme tid hver dag.

**1. Vask hendene og finn et rent område**

* Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rene som mulig.
* Et rent bord eller kjøkkenbenk er et velegnet område.

**2. Samle alt du trenger og legg det frem:**

* 2 desinfiserende servietter
* Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken (den klare væsken)
* Hetteglasset med GONAL‑f (det hvite pulveret)
* En tom sprøyte for injeksjon (se illustrasjonen nedenfor)



**3. Tilberede oppløsningen**

* Fjern beskyttelseshettene fra hetteglasset med pulver og den ferdigfylte sprøyten.
* Ta den ferdigfylte sprøyten, stikk kanylen inn i hetteglasset med pulveret og injiser sakte all væsken inn i hetteglasset med pulveret.
* Fjern sprøyten fra hetteglasset og kast den (sett på beskyttelseshetten for å unngå skader).
* Hetteglasset inneholder flere doser med GONAL‑f. Du skal spare det i flere dager og bare trekke ut forskrevet dose hver dag.



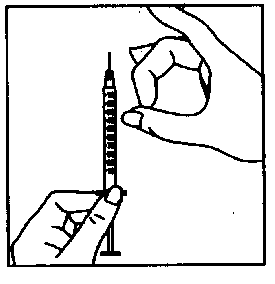
**4. Klargjøring av sprøyten for injeksjon**

* Rotér forsiktig hetteglasset med GONAL‑f som ble tilberedt i steg 3, det må ikke ristes. Kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler.
* Ta injeksjonssprøyten og fyll den med luft ved å trekke stempelet til korrekt dose i Internasjonale Enheter (IE FSH).
* Stikk kanylen inn i hetteglasset, snu hetteglasset opp ned og injiser luften inn i hetteglasset.
* Trekk forskrevet dose GONAL‑f ut i sprøyten for injeksjon ved å trekke i stempelet til det når den korrekte dosen i IE FSH.



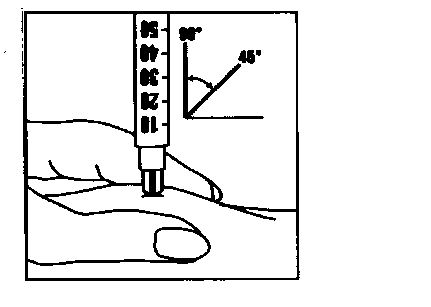
**5. Fjerning av luftbobler**

* Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



**6. Injisering av dosen**

* Injiser oppløsningen umiddelbart: Du har allerede fått råd av legen din eller en sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Velg et nytt injeksjonssted hver dag, for å minimere hudirritasjon.
* Rengjør det valgte hudområdet med en desinfiserende serviett med en sirkulær bevegelse.
* Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel.
* Injiser under huden ved å trykke forsiktig på stempelet, som du ble vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Ta den tiden du trenger for å injisere all oppløsningen.
* Trekk kanylen umiddelbart ut og rens huden med en desinfiserende serviett. Bruk en sirkulær bevegelse.



**7. Etter injeksjonen**

* Med én gang du er ferdig med injeksjonen, kaster du de brukte sprøytene på sikkert vis, helst i en beholder for skarpe gjenstander.
* Oppbevar hetteglasset med den tilberedte oppløsningen på et trygt sted. Du kan trenge den igjen. Den tilberedte løsningen er kun for ditt bruk, og skal ikke gis til andre pasienter.
* Gjenta trinn 4 til 7 for ytterligere injeksjoner med den tilberedte oppløsningen med GONAL‑f.

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

**GONAL-f 150 IE/0,25 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**

follitropin alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**

follitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**

follitropin alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**

follitropin alfa

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

* Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
* Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
* Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
* Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva GONAL‑f er og hva det brukes mot

2. Hva du må vite før du bruker GONAL‑f

3. Hvordan du bruker GONAL‑f

4. Mulige bivirkninger

5. Hvordan du oppbevarer GONAL‑f

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Bruksanvisning.

**1. Hva GONAL‑f er og hva det brukes mot**

**Hva GONAL‑f er**

GONAL‑f inneholder et legemiddel som heter ”follitropin alfa”. Follitropin alfa er en type ”follikkelstimulerende hormon” (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles ”gonadotropiner”. Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

**Hva GONAL‑f brukes mot**

**Hos voksne kvinner** brukes GONAL‑f:

* for å bidra med å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning og som ikke har respondert på klomifensitrat.
* i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa (”luteiniserende hormon” eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som ikke har eggløsning fordi kroppen deres produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
* for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som ”*in vitro*-fertilisering”, ”gamet-intrafallopisk transfer” eller ”zygot-intrafallopisk transfer”.

**Hos voksne menn** brukes GONAL‑f:

* I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

**2. Hva du må vite før du bruker GONAL‑f**

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

**Bruk ikke GONAL‑f**

* dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
* dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
* dersom du er **kvinne**:
* med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
* med vaginal blødning av ukjent årsak.
* med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
* med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
* dersom du er **mann**:
  + med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL‑f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Porfyri

Informer legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriner, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informer legen din med en gang dersom:

* huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
* du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4).

Dersom du ikke får eggløsning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL‑f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multippel graviditet

Når du bruker GONAL‑f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen (”multippel graviditet”, som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multippel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multippel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL‑f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multippel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL‑f‑behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL‑f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn

GONAL‑f er ikke indisert for bruk på barn.

**Andre legemidler og GONAL‑f**

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

* Dersom du bruker GONAL‑f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggløsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
* Dersom du bruker GONAL‑f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggløsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL‑f for å produsere follikler.

**Graviditet og amming**

Du må ikke ta GONAL‑f dersom du er gravid eller ammer.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

**GONAL‑f inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

**3. Hvordan du bruker GONAL‑f**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

**Bruk av dette legemidlet**

* GONAL‑f skal settes rett under huden (subkutant). Den ferdigfylte pennen kan brukes til flere injeksjoner.
* Den første injeksjonen med GONAL‑f skal gis under overvåkning av legen din.
* Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal bruke GONAL‑f ferdigfylt penn for å injisere legemidlet.
* Dersom du administrerer GONAL‑f selv må du lese og følge ”Bruksanvisningen”.

**Hvor mye du skal bruke**

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

**Kvinner**

**Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon**

* GONAL‑f gis vanligvis hver dag.
* Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL‑f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
* Den vanlige startdosen av GONAL‑f er 75 til 150 IE hver dag.
* GONAL‑f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
* Den maksimale daglige dosen av GONAL‑f er vanligvis ikke høyere enn 225 IE.
* Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL‑f injeksjon. Det beste tidspunket for samleie er på samme dag som hCG‑injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons etter 4 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL‑f stanses. For påfølgende behandlingssyklus vil legen din gi deg en høyere startdose med GONAL‑f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, OHSS). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL‑f enn før.

**Dersom du ikke har eggløsning eller menstruasjon og er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH‑hormoner**

* Den vanlige startdosen av GONAL‑f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
* Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
* GONAL‑f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
* Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL‑f og lutropin alfa. Det beste tidspunket for samleie er på samme dag som hCG‑injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering utføres ved å plassere spermen i livmoren.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL‑f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL‑f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL‑f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, OHSS). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL‑f enn før.

**Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning**

* Vanlig startdose med GONAL‑f er 150 til 225 IE hver dag, fra dag 2 eller 3 av behandlingssyklusen din.
* GONAL‑f‑dosen kan økes, avhengig av din respons. Den maksimale daglige dosen er 450 IE.
* Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Dette tar vanligvis omtrent 10 dager, men kan ta alt fra 5 til 20 dager. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.
* Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r‑hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA‑teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL‑f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

I andre tilfeller kan det være legen din først hindrer eggløsning ved å bruke et gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist. Så startes GONAL‑f omtrent to uker etter starten på agonistbehandlingen. Deretter gis både GONAL‑f og GnRH‑agonisten frem til folliklene dine utvikles som ønsket. Eksempel: Etter to ukers behandling med GnRH-agonist, administreres 150 til 225 IE GONAL‑f i 7 dager. Dosen justeres deretter i henhold til responsen i eggstokkene dine.

**Menn**

* Den vanlige dosen med GONAL‑f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
* Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
* Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

**Dersom du tar for mye av GONAL‑f**

Effekten av å ta for mye av GONAL‑f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, OHSS).

**Dersom du har glemt å ta GONAL‑f**

Hvis du glemmer å ta GONAL‑f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlige bivirkninger hos kvinner**

* Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringssyndrom"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
* OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
* Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
* I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystsmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

**Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner**

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

**Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL‑f.**

**Andre bivirkninger hos kvinner**

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

* Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
* Hodepine
* Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Smerter i mageregionen
* Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
* Astmaen din kan bli verre.

**Andre bivirkninger hos menn**

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

* Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

* Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
* Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

* Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
* Astmaen din kan bli verre.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer GONAL‑f**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderampullen etter EXP eller på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C‑8 °C). Skal ikke fryses.

Produktet kan, innen holdbarhetsdatoen, oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 3 måneder uten å kjøles ned igjen og må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen 3 måneder.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL‑f hvis du ser synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Husk å notere dato for første bruk av injeksjonsvæsken i den ferdigfylte GONAL‑f pennen. Det følger med et klistremerke i bruksanvisningen til dette formålet.

* Etter anbrudd kan pennen oppbevares i maksimalt 28 dager utenfor kjøleskap (ved eller under 25 °C).
* Ikke bruk overflødig legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter 28 dager.

Etter behandling må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

**Sammensetning av GONAL‑f**

* Virkestoff er follitropin alfa.

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

* Det er 600 IE (44 mikrogram) av follitropin alfa per ml væske. Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 150 IE (11 mikrogram) per 0,25 ml.
* Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæske.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Det er 600 IE (44 mikrogram) av follitropin alfa per ml væske. Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 300 IE (22 mikrogram) per 0,5 ml.
* Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæske.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* Det er 600 IE (44 mikrogram) av follitropin alfa per ml væske. Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle gir 450 IE (33 mikrogram) per 0,75 ml
* Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæske.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* Det er 600 IE (44 mikrogram) av follitropin alfa per ml væske. Hver ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle avgir 900 IE (66 mikrogram) per 1,5 ml
* Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæske.

**Hvordan GONAL‑f ser ut og innholdet i pakningen**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

* GONAL-f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
* Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 4 engangskanyler for injeksjon.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* GONAL‑f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
* Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 8 engangskanyler for injeksjon.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* GONAL‑f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
* Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 12 engangskanyler for injeksjon.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* GONAL‑f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
* Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 20 engangskanyler for injeksjon.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

**Bruksanvisning**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f FERDIGFYLT PENN 150 IE/0,25 ML**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL-F FERDIGFYLT PENN 300 IE/0,5 ML**

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL-F FERDIGFYLT PENN 450 IE/0,75 ML**

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL-F FERDIGFYLT PENN 900 IE/1,5 ML**

injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

follitropin alfa

Innhold

1. Hvordan du bruker GONAL‑f ferdigfylt penn

**2. Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL‑f ferdigfylt penn**

3. Før du begynner å bruke din GONAL‑f ferdigfylt penn

4. Klargjøring av din GONAL‑f ferdigfylt penn for injeksjon

5. Innstilling av dosen legen din har forskrevet

6. Injisering av dosen

7. Etter injeksjonen

8. Behandlingsdagbok for GONAL‑f ferdigfylt penn (se tabell på slutten)

**Advarsel:** Les bruksanvisningen før du bruker GONAL‑f ferdigfylt penn. Følg instruksjonene nøye da det kan hende de er forskjellige fra det du har gjort før.

1. Hvordan du bruker GONAL‑f ferdigfylt penn

* Ikke del pennen med andre. Pennen er kun til subkutan injeksjon.
* Tallene i **doseringsvinduet** er i Internasjonale Enheter eller IE. Legen din har fortalt deg hvor mange IE du skal injisere hver dag.
* Tallene i **doseringsvinduet** vil hjelpe deg å:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Stille inn den forskrevne dosen din. |  |
| b. Bekrefte en fullstendig injeksjon. |  |
| c. Lese av den gjenværende dosen som skal injiseres med en annen penn. |  |

* Ta injeksjonen til samme tid hver dag. Eksempel: 
* Legen din/apoteket vil fortelle deg hvor mange penner du må bruke for å fullføre behandlingen din.

**2. Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL‑f ferdigfylt penn**

En behandlingsdagbok er inkludert på den siste siden.

Bruk behandlingsdagboken til å notere hvor mange IE du bruker hver gang.

* Noter behandlingsdagens nummer (1), dato (2) og tid (3) for injeksjonen.
* Pennens volum er allerede notert i tabellens første rad (4).
* Noter den forskrevne dosen din under «Forskrevet dose» (5).
* Kontroller at du har stilt inn den riktige dosen før du injiserer (6).
* Etter injeksjonen, les av tallet som vises i **doseringsvinduet**.
* Kontroller at du har tatt en fullstendig injeksjon (7) eller noter tallet som vises i **doseringsvinduet** hvis det er noe annet enn «0» (8).
* Ved behov, sett en ny injeksjon med en ny penn, hvor du stiller inn den gjenværende dosen notert under «Mengde vist etter injeksjonen» (8).
* Noter denne gjenværende dosen under **«Mengde som skal injiseres»** i tabellens neste rad (6).

MERK:

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

Ved å bruke behandlingsdagboken til å notere din(e) daglige injeksjon(er) kan du kontrollere hver dag at du har fått hele den forskrevne dosen din.

Et eksempel på behandlingsdagbok:

*<GONAL-f 150 IE – PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings-dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  150 IE / 0,25 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 IE | *100* | *100* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 IE | *100* | *100* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden ***50*** med en ny penn |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 IE | *Ikke relevant* | ***50*** | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings-dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  300 IE/0,5 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden ***75*** med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 300 IE | *Ikke relevant* | ***75*** | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings-dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  450 IE/0,75 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden ***75*** med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 450 IE | *Ikke relevant* | ***75*** | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings-dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  900 IE/1,5 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden ***150*** med en ny penn |
| *#3* | *12/06* | 07:00 | 900 IE | *Ikke relevant* | ***150*** | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

**Merk:** Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 150 IE-pennen er 150 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 300 IE‑pennen er 300 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 450 IE‑pennen er 450 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 900 IE‑pennen er 450 IE.

**3. Før du begynner å bruke din GONAL‑f ferdigfylt penn**



* Vask hendene dine med såpe og vann.
* Finn et rent område og en **jevn overflate.**
* Kontroller **utløpsdatoen** på pennens etikett.
* Finn alt du trenger og legg det frem:

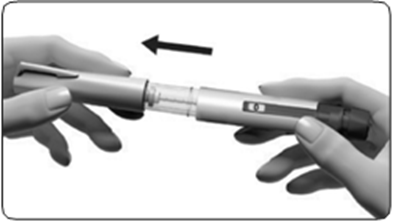
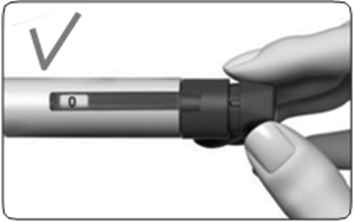


|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Doseinnstillingsknapp | 5. Gjenget kanylekobling | 9. Indre kanylehette |
| 2. **Doseringsvindu** | 6. Pennens lokk | 10. Ytre kanylehette |
| 3. Stempel | 7. Avtrekkbar forseglingsflik | 11. Desinfiserende servietter |
| 4. Væskebeholder | 8. Avtagbar kanyle | 12. Beholder for skarpt avfall |

**4. Klargjøring av din GONAL‑f ferdigfylt penn for injeksjon**

**4.1. Ta av pennens lokk.**

**4.2. Kontroller at doseringsvinduet er satt til «0».**

********

**4.3. Klargjør kanylen for injeksjon**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Finn frem en ny kanyle – bruk bare de vedlagte engangskanylene. * Ta godt tak i den ytre kanylehetten. * Kontroller at den avtrekkbare forseglingen på den ytre kanylehetten ikke er skadet eller løs. | Eksempel på god forsegling | Eksempel på dårlig forsegling |
| * Fjern den avtrekkbare forseglingen. |  |  |

MERK:

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

*Hvis den avtrekkbare forseglingen er skadet eller løs skal ikke kanylen brukes. Kast den i en beholder for skarpt avfall. Finn frem en ny kanyle.*

**4.4. Fest kanylen**

* Skru den gjengede tuppen på GONAL‑f ferdigfylt penn fast i den ytre kanylehetten til du føler lett motstand.

**Advarsel:** Ikke fest kanylen for stramt for da kan det bli vanskelig å fjerne kanylen etter injeksjonen.

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| * Fjern den ytre kanylehetten ved å trekke den forsiktig av. **Legg den til side for senere bruk.** * Hold GONAL‑f ferdigfylt penn med kanylen vendt opp. * Ta forsiktig av og kast den grønne indre kanylehetten. |  |

**4.5. Se nøye etter små væskedråper på kanylespissen**

|  |  |
| --- | --- |
| * Hvis du ser små væskedråper fortsett til **avsnitt 5**: **Innstilling av dosen legen din har forskrevet.**   **Advarsel:**  Du skal **BARE** se etter dråper **FØRSTE GANG** du bruker en nyGONAL‑f ferdigfylt penn for å fjerne luft i systemet. |  |

MERK:

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

*Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen* ***første gang*** *du bruker en ny penn, må du gjennomføre trinnene på neste side.*

**Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen første gang du bruker en ny penn:**



1. Vri doseinnstillingsknappen forsiktig med urviseren til den **viser 25** i doseringsvinduet. Du kan vri doseinnstillingsknappen bakover hvis du vrir den forbi 25.



2. Hold pennen med kanylen vendt opp.

3. Slå lett på væskebeholderen.

4. Trykk doseinnstillingsknappen ned **så langt det går**. En liten væskedråpe vil komme ut av kanylespissen.

5. Kontroller at doseringsvinduet viser «0».

6. Fortsett til avsnitt 5: Innstilling av dosen legen din har forskrevet.

**5. Innstilling av dosen legen din har forskrevet**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1.** Pennen inneholder 150 IE follitropin alfa.

* **Maksimal enkeltdose som kan stilles inn** på 150 IE‑pennen **er 150 IE.** Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1.** Pennen inneholder 300 IE follitropin alfa.

* **Maksimal enkeltdose som kan stilles inn** på 300 IE‑pennen **er 300 IE**. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**5.1.** Pennen inneholder 450 IE follitropin alfa.

* **Maksimal enkeltdose som kan stilles inn** på 450 IE‑pennen **er 450 IE**. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**5.1.** Pennen inneholder 900 IE follitropin alfa.

* **Maksimal enkeltdose som kan stilles inn** på 900 IE‑pennen **er 450 IE**. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

**5.2.** **Vri doseinnstillingsknappen til ønsket dose vises i doseringsvinduet**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Vri doseinnstillingsknappen **forover** for å øke dosen | * Vri doseinnstillingsknappen **bakover** for å korrigere dosen |

**5.3**. Still inn den dosen som legen har forskrevet (i det viste eksemplet i figuren er dette 50 IE).



**Advarsel:** Kontroller at doseringsvinduet viser **hele den forskrevne dosen** din før du går videre til neste trinn.

**6.** **Injisering av dosen**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6.1.** Velg injeksjonssted der legen din eller en sykepleier har vist degat du skal sette injeksjonen.  Velg et nytt injeksjonssted hver dag, for å minimere hudirritasjon. | Injeksjonssted | |
| **6.2.** Rengjør huden der du skal injisere ved å tørke av med en desinfiserende serviett.  **6.3.** Kontroller på nytt at riktig dose vises i doseringsvinduet.  **6.4.** Injiser dosen slik legen din eller en sykepleier har vist deg. | |  |
| * Skyv kanylen sakte helt inn i huden (1). |  | |
| * **Trykk doseinnstillingsknappen helt inn** og hold den inne for å fullføre hele injeksjonen. * Hold doseinnstillingsknappen inne i minst 5 sekunder for å sikre at hele dosen injiseres (2). Jo større dose, desto lengre tid tar det å injisere. * Dosetallet som vises i doseringsvinduet vil gå tilbake til «0». |  | |
| * Etter minst 5 sekunder, trekk kanylen ut av huden mens doseinnstillingsknappen holdes inne (3). * Slipp doseinnstillingsknappen.   **Advarsel:** Sørg alltid for å bruke en ny kanyle til hver injeksjon. |  | |

**7. Etter injeksjonen**

**7.1. Kontroller at du har fått en fullstendig injeksjon.**

* + Kontroller at doseringsvinduet viser «0».



**Advarsel:** Hvis **doseringsvinduet** viser et tall som er høyere enn «0», er GONAL‑f ferdigfylt penn tom og du har ikke fått hele den forskrevne dosen.

**7.2. Fullfør en delvis injeksjon (kun ved behov)**

* **Doseringsvinduet** vil vise den manglende mengden som du må injisere med **en ny penn.**



* Gjenta avsnitt 3 **(«Før du begynner å bruke din GONAL‑f ferdigfylt penn»)** og avsnitt 4 **(«Klargjøring av din GONAL‑f ferdigfylt penn for injeksjon»)** med en ny penn.
* Still inn dosen til den manglende mengden som du noterte i behandlingsdagboken eller til det tallet som fortsatt vises i doseringsvinduet på den forrige pennen og injiser.

**7.3 Fjern kanylen etter hver injeksjon.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| * Legg den ytre kanylehetten på en jevn overflate. * Ta et godt tak i GONAL‑f ferdigfylt penn med én hånd, og stikk kanylen inn i den ytre kanylehetten. * Fortsett å skyve den tildekkede kanylen mot en fast overflate til du hører et klikk (“click”). | |  | | | |
| * Grip fatt i den ytre kanylehetten og skru løs kanylen ved å **vri mot klokken**.   Kast den brukte kanylen på forsvarlig måte. |  | | |  |
| * Du må aldri bruke en brukt kanyle på nytt. Du må aldri dele kanyler med andre. | | |  | | |
| * Sett på plass lokket. | | |

**7.4. Oppbevaring av GONAL‑f ferdigfylt penn.**

MERK:

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

*Du må aldri oppbevare pennen med påsatt kanyle.*

***Du må alltid fjerne kanylen fra GONAL‑f ferdigfylt penn før du setter på plass pennens lokk****.*

* Oppbevar pennen i originalpakningen på et trygt sted.
* Spør på apoteket hvordan penner, som ikke skal brukes lenger, skal kastes.

**Advarsel:** Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

**8. Behandlingsdagbok for GONAL‑f ferdigfylt penn**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings- dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  150 IE/0,25 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings- dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  300 IE/0,5 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings- dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  450 IE/0,75 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlings- dag nummer** | **2**  **Dato** | **3**  **Tid** | **4**  **Pennens volum**  900 IE/1,5 ml | **5**  **Forskrevet dose** | **6 7 8**  **Doseringsvindu** | | |
| **Mengde som skal injiseres** | **Mengde vist etter injeksjonen** | |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | Hvis «0»,  er injeksjonen fullstendig | Hvis ikke «0»,er det behov for en injeksjon til.  Injiser denne mengden .......... med en ny penn |

Merk: Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 150 IE-pennen er 150 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 300 IE‑pennen er 300 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 450 IE‑pennen er 450 IE. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 900 IE‑pennen er 450 IE.

**Denne bruksanvisningen ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.**