**PRILOGA I**

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

Ena večodmerna viala vsebuje 87 mikrogramov folitropina alfa\*(kar ustreza 1 200 i.e), za dajanje 77 mikrogramov (kar ustreza 1 050 i.e.), v 1,75 ml. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Videz praška: bele, liofilizirane pelete.

Videz vehikla: bistra, brezbarvna raztopina.

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

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Pri odraslih ženskah

* Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
* Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
* Zdravilo GONAL‑f se priporoča skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH. V kliničnih preskušanjih so bile te bolnice določene na podlagi ravni endogenega LH v serumu < 1,2 i.e./l.

Pri odraslih moških

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

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

Odmerjanje

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

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

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

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

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

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

*Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)*

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

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

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injekcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r‑hCG) ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG‑ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija (IUI).

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

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

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

Ena sama injekcija 250 mikrogramov r‑hCG ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG se injicira 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

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

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

*Ženske z anovulacijo zaradi hudega pomanjkanja LH in FSH*

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH (hipogonadotropni hipogonadizem), je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL‑f skupaj z lutropinom alfa razvoj enega samega zrelega Graafovega folikla, iz katerega se bo sprostilo jajčece po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL‑f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Ker so te bolnice amenoreične in imajo nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

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

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

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r‑hCG ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG‑ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede IUI.

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

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

*Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom*

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

Posebne populacije

*Starejši bolniki*

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

*Okvara ledvic ali jeter*

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

*Pediatrična populacija*

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

Način uporabe

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

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

*<GONAL-f 75 IU>*

Mesto injiciranja mora biti vsak dan drugo.

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

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

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

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

Za navodila glede rekonstitucije in dajanja zdravila GONAL‑f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje glejte poglavje 6.6 in navodilo za uporabo.

**4.3 Kontraindikacije**

* preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
* tumorji hipotalamusa ali hipofize
* povečanje jajčnika ali ciste, katere vzrok ni sindrom policističnega jajčnika
* ginekološka krvavitev neznane etiologije
* rak na jajčniku, maternici ali dojkah

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

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Porfirija

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

Zdravljenje žensk

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

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

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

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

*Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)*

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

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

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

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo sindrom policističnih jajčnikov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu (npr. > 900 pg/ml ali > 3.300 pmol/l v anovulaciji; > 3.000 pg/ml ali > 11.000 pmol/l v ART) in veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov (npr. > 3 folikli s premerom ≥ 14 mm v anovulaciji; ≥ 20 foliklov premera ≥ 12 mm v ART).

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

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola v serumu > 5.500 pg/ml ali > 20.200 pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. OHSS se lahko razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

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

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

*Večplodna nosečnost*

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

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

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

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

*Izguba nosečnosti*

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

*Zunajmaternična nosečnost*

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

*Novotvorbe reprodukcijskega sistema*

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

*Prirojene malformacije*

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah.

To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

*Trombembolični dogodki*

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

Zdravljenje moških

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

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

Vsebnost natrija

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

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

Vehikel vsebuje benzilalkohol

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

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

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

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3).

Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL‑f.

Dojenje

Zdravilo GONAL‑f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

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

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pričakuje se, da zdravilo GONAL‑f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

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

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

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

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

Zdravljenje žensk

*Bolezni imunskega sistema*

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

*Bolezni živčevja*

Zelo pogosti: glavobol

*Žilne bolezni*

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

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

*Bolezni prebavil*

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

*Motnje reprodukcije in dojk*

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

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

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

Redki: zapleti pri resnem OHSS

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

Zdravljenje moških

*Bolezni imunskega sistema*

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

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

*Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: akne

*Motnje reprodukcije in dojk*

Pogosti: ginekomastija, varikokela

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

*Preiskave*

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

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

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Pri ženskah je najpomembnejši učinek po parenteralni uporabi FSH razvoj zrelih Graafovih foliklov. Pri ženskah z anovulacijo je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL‑f razvoj enega zrelega Graafovega folikla, iz katerega se bo po dajanju hCG sprostilo jajčece.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

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

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

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

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

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

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom približno en dan. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 10 l in celokupni očistek je 0,6 l/h. Ena osmina odmerka folitropin alfa se izloči z urinom.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 70 %. Po večkratnem dajanju, doseže

folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh. Pri ženskah z zavrtim izločanjem endogenega gonadotropina pa se je izkazalo, da folitropin alfa učinkovito spodbuja razvoj foliklov in steroidogenezo, kljub nemerljivim ravnem LH.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

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

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

*<GONAL-f 75 IU>*

Prašek

saharoza

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

metionin

polisorbat 20

fosforjeva (V) kislina, koncentrirana

natrijev hidroksid

Vehikel

voda za injekcije

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

Prašek

saharoza

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

fosforjeva (V) kislina, koncentrirana

natrijev hidroksid

Vehikel

voda za injekcije

benzilalkohol

**6.2 Inkompatibilnosti**

*<GONAL-f 75 IU>*

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

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

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

**6.3 Rok uporabnosti**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 leta.

Za takojšnjo in enkratno uporabo po prvem odprtju in rekonstituciji.

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

2 leti.

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

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

*<GONAL-f 75 IU>*

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

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

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*< GONAL-f 75 IU>*

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

*< GONAL-f 75 IU>*

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo GONAL‑f se lahko sočasno pripravi z lutropinom alfa in sočasno injicira z eno samo

injekcijo.V tem primeru morate najprej rekonstituirati raztopino lutropina alfa in jo nato uporabiti za rekonstitucijo praška zdravila GONAL‑f.

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

*<GONAL-f 1050 IU>*

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

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

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabiti samo za rekonstitucijo, brizgo je nato treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami. Škatla z zdravilom GONAL‑f za večkratno odmerjanje vsebuje komplet injekcijskih brizg za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah. Alternativno se lahko uporabi 1 ml injekcijsko brizgo, graduirano v mililitrih, z že pritrjeno injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (glejte poglavje „Priprava in uporaba zdravila GONAL‑f prašek in vehikel“ v navodilu za uporabo).

*<GONAL-f 450 IU>*

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

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

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabiti samo za rekonstitucijo, brizgo je nato treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami. Škatla z zdravilom GONAL‑f za večkratno odmerjanje vsebuje komplet injekcijskih brizg za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah. Alternativno se lahko uporabi 1 ml injekcijsko brizgo, graduirano v mililitrih, z že pritrjeno injekcijsko iglo za subkutano injiciranje (glejte poglavje „Priprava in uporaba zdravila GONAL‑f prašek in vehikel“ v navodilu za uporabo).

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

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. IME ZDRAVILA**

*<GONAL-f* 150 IU– PEN>

GONAL-f 150 i.e./0,25 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 i.e./1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En mililiter raztopine vsebuje 600 i.e. folitropina alfa\* (kar ustreza 44 mikrogramom).

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja 150 i.e. (kar ustreza 11 mikrogramom) v 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja 300 i.e. (kar ustreza 22 mikrogramom) v 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja 450 i.e. (kar ustreza 33 mikrogramom) v 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja 900 i.e. (kar ustreza 66 mikrogramom) v 1,5 ml.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra, brezbarvna raztopina.

pH raztopine je 6,7 do 7,3.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Pri odraslih ženskah

* Anovulacija (vključno s sindromom policističnih jajčnikov) pri ženskah, ki se niso odzvale na zdravljenje s klomifen citratom.
* Spodbujanje razvoja več foliklov pri ženskah, pri katerih je potrebno izzvati superovulacijo v postopkih asistirane reprodukcije (ART), kot so *in vitro* oploditev (IVF), prenos gamete v jajcevod in prenos zigote v jajcevod.
* Zdravilo GONAL‑f se priporoča skupaj z luteinizirajočim hormonom (LH) za spodbujanje razvoja foliklov pri ženskah s hudim pomanjkanjem LH in FSH. V kliničnih preskušanjih so bile te bolnice določene na podlagi ravni endogenega LH v serumu < 1,2 i.e./l.

Pri odraslih moških

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

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

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

Odmerjanje

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

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

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

*Ženske z anovulacijo (vključno s sindromom policističnih jajčnikov)*

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

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

Ko je dosežen optimalen odziv, se mora dati eno samo injekcijo 250 mikrogramov rekombinantnega humanega horionskega gonadotropina alfa (r‑hCG) ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG‑ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede intrauterina inseminacija (IUI).

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

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

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

Ena sama injekcija 250 mikrogramov r‑hCG ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG se injicira 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f, za sprožitev končnega zorenja foliklov.

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

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

*Ženske z anovulacijo zaradi hudega pomanjkanja LH in FSH*

Pri ženskah s pomanjkanjem LH in FSH (hipogonadotropni hipogonadizem), je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL‑f skupaj z lutropinom alfa razvoj enega samega zrelega Graafovega folikla, iz katerega se bo sprostilo jajčece po dajanju humanega horionskega gonadotropina (hCG). Zdravilo GONAL‑f se mora dajati kot zaporedje vsakodnevnih injekcij sočasno z lutropinom alfa. Ker so te bolnice amenoreične in imajo nizko sekrecijo endogenega estrogena, se lahko zdravljenje začne kadarkoli.

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

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

Ko je dosežen optimalen odziv, se injicira ena sama injekcija 250 mikrogramov r‑hCG ali 5.000 i.e. do 10.000 i.e. hCG‑ja, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f in lutropina alfa. Bolnici se priporoča spolni odnos na isti dan, ko je prejela hCG in naslednji dan. Alternativno se lahko izvede IUI.

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

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

*Moški s hipogonadotropnim hipogonadizmom*

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

Posebne populacije

*Starejši bolniki*

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

*Okvara ledvic ali jeter*

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

*Pediatrična populacija*

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

Način uporabe

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

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

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

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

**4.3 Kontraindikacije**

* preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
* tumorji hipotalamusa ali hipofize
* povečanje jajčnika ali ciste jajčnika, katere vzrok ni sindrom policističnega jajčnika
* ginekološka krvavitev neznane etiologije
* rak na jajčniku, maternici ali dojkah

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

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost

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

Splošna priporočila

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

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

Porfirija

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

Zdravljenje žensk

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

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

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

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

*Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)*

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

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

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

Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj OHSS vključujejo sindrom policističnih jajčnikov, visoke absolutne ali hitro naraščajoče ravni estradiola v serumu (npr. > 900 pg/ml ali > 3.300 pmol/l v anovulaciji; > 3.000 pg/ml ali > 11.000 pmol/l v ART) in veliko število razvijajočih se ovarijskih foliklov (npr. > 3 folikli s premerom ≥ 14 mm v anovulaciji; ≥ 20 foliklov premera ≥ 12 mm v ART).

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

Obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da ima hCG odločilno vlogo pri sprožitvi OHSS in da je sindrom lahko hujši in daljši, če pride do nosečnosti. Zato je v primeru pojava znakov hiperstimulacije jajčnikov, kot so ravni estradiola v serumu > 5.500 pg/ml ali > 20.200 pmol/l in/ali skupno ≥ 40 foliklov, priporočljivo, da se opusti dajanje hCG in se bolnici svetuje, da se vzdrži spolnih odnosov ali uporablja mehanska kontracepcijska sredstva najmanj 4 dni. Ker se lahko OHSS razvije hitro (v 24 urah) ali v nekaj dneh v resen zdravstven zaplet. Najpogosteje se pojavi po prekinitvi hormonskega zdravljenja in doseže maksimum približno sedem do deset dni po zdravljenju. Zato je treba bolnice spremljati najmanj dva tedna po dajanju hCG.

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

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

*Večplodna nosečnost*

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

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

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

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

*Izguba nosečnosti*

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

Zunajmaternična nosečnost

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

*Novotvorbe reprodukcijskega sistema*

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

*Prirojene malformacije*

Prevalenca prirojenih malformacij po ART je lahko rahlo večja kot pri spontanih zanositvah.

To se pripisuje razlikam lastnosti staršev (npr. materina starost, lastnosti sperme) in večplodnim nosečnostim.

*Trombembolični dogodki*

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

Zdravljenje moških

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

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

Vsebnost natrija

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

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

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

V študijah na živalih niso opazili nobenega teratogenega učinka (glejte poglavje 5.3).

Klinični podatki pri nosečnicah, izpostavljenih zdravilu, ne zadoščajo za izključitev teratogenih učinkov zdravila GONAL‑f.

Dojenje

Zdravilo GONAL‑f ni indicirano v obdobju dojenja.

Plodnost

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

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pričakuje se, da zdravilo GONAL‑f nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

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

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

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

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

Zdravljenje žensk

*Bolezni imunskega sistema*

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

*Bolezni živčevja*

Zelo pogosti: glavobol

*Žilne bolezni*

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

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

*Bolezni prebavil*

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

*Motnje reprodukcije in dojk*

Zelo pogosti: ciste jajčnikov

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

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

Redki: zapleti pri resnem OHSS

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

Zdravljenje moških

*Bolezni imunskega sistema*

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

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: ponovni izbruhi ali poslabšanje astme

*Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: akne

*Motnje reprodukcije in dojk*

Pogosti: ginekomastija, varikokela

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

*Preiskave*

Pogosti: pridobivanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

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

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Pri ženskah je najpomembnejši učinek po parenteralni uporabi FSH razvoj zrelih Graafovih foliklov. Pri ženskah z anovulacijo je cilj zdravljenja z zdravilom GONAL‑f razvoj enega zrelega Graafovega folikla, iz katerega se bo po dajanju hCG sprostilo jajčece.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah

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

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

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

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost pri moških

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

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po intravenski uporabi se folitropin alfa porazdeli v zunajcelični prostor z začetnim razpolovnim časom približno 2 uri in izloči iz telesa s končnim razpolovnim časom približno en dan. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 10 l in celokupni očistek je 0,6 l/h. Ena osmina odmerka folitropin alfa se izloči z urinom.

Po subkutani uporabi je absolutna biološka razpoložljivost 70 %. Po večkratnem dajanju, doseže

folitropin alfa trikratno raven v plazmi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 4 dneh. Pri ženskah z zavrtim izločanjem endogenega gonadotropina pa se je izkazalo, da folitropin alfa učinkovito spodbuja razvoj foliklov in steroidogenezo, kljub nemerljivim ravnem LH.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

poloksamer 188,

saharoza

metionin

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

natrijev hidrogenfosfat dihidrat

m‑krezol

fosforjeva(V) kislina, koncentrirana

natrijev hidroksid

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Po odprtju se zdravilo lahko shranjuje največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C. Na napolnjeni injekcijski peresnik zdravila GONAL-f naj bolnik zabeleži datum prve uporabe.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

Pred odprtjem in v času roka uporabnosti se lahko zdravilo vzame iz hladilnika in se shranjuje zunaj njega do 3 mesece, pri temperaturi do 25 °C. Če se ne uporabi, je treba zdravilo po 3 mesecih zavreči.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

0,25 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

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

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

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

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

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

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml raztopine za injiciranje v 3 ml vložku (steklo tipa I) z batnim zamaškom (halobutilna guma) in aluminijasto zgibano zaporko s črno gumijasto notranjo prevleko.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom in 20 injekcijskimi iglami, ki se uporabijo z injekcijskim peresnikom za dajanje zdravila.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Glejte „Navodilo za uporabo“.

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

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

*<GONAL-*f 150 IU– PEN>

Zdravilo GONAL-f 150 i.e./0,25 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Zdravilo GONAL‑f 300 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Zdravilo GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Zdravilo GONAL‑f 900 i.e./1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je oblikovano tako, da ne dopušča odstranitve vložka.

Uporabljene injekcijske igle zavrzite takoj po injiciranju.

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

EU/1/95/001/000

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

EU/1/95/001/033

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

EU/1/95/001/034

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

EU/1/95/001/035

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. oktober 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 20. oktober 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**PRILOGA II**

**A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

# A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Švica

ali

Merck S.L.

C/ Batanes 1

28760 Tres Cantos (Madrid)

Španija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italija

# B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

# C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

# D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

# A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**GONAL-f 75 I.E., škatla z 1, 5, 10 VIALAMI praška in 1, 5, 10 napolnjenIMI injekcijskIMI brizgAMI Z vehiklOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f75 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbat 20, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.

Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml vehikla

5 vial s praškom za raztopino za injiciranje

5 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

10 vial s praškom za raztopino za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg z 1 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/025 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom

EU/1/95/001/026 5 vial s praškom za raztopino za injiciranje

5 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

EU/1/95/001/027 10 vial s praškom za raztopino za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

Lot vehikla

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 75 i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 75 i.e., NALEPKA NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 75 i.e. prašek za raztopino za injiciranje

folitropin alfa

s.c.

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

75 i.e.

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL-f 75 I.E., NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za prašek za raztopino za injiciranje zdravila GONAL‑f

voda za injekcije

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

**6. DRUGI PODATKI**

**podatki na zunanji ovojnini**

**GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, škatla z 1 VIALo praška in 1 napolnjeno injekcijsko brizgo Z vehiklOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f1050 i.e./1,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 87 mikrogramov folitropina alfa, kar ustreza 1 200 i.e. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.

Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 2 ml vehikla

15 injekcijskih brizg za enkratno uporabo za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za večkratno injiciranje.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabljati samo za rekonstitucijo.

Rekonstituirana viala se sme uporabiti samo za enega bolnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po 28 dneh zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/021 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom

15 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

Lot vehikla

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 1050 i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 1050 i.e./1,75 ML, NALEPKA NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 1050 i.e. /1,75 ml prašek za raztopino za injiciranje

folitropin alfa

s.c.

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**6. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1200 i.e./vialo

**7. DRUGI PODATKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 1050 I.E./1,75 ML, NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za uporabo z zdravilom GONAL‑f 1050 i.e./1,75 ml

voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

**6. DRUGI PODATKI**

**podatki na zunanji ovojnini**

**GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, škatla z 1 VIALo praška in 1 napolnjeno injekcijsko brizgo Z vehiklOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f450 i.e./0,75 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena večodmerna viala vsebuje 44 mikrogramov folitropina alfa, kar ustreza 600 i.e. En mililiter rekonstituirane raztopine vsebuje 600 i.e.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.

Vehikel za raztopino za injiciranje: voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 1 ml vehikla

6 injekcijskih brizg za enkratno uporabo za dajanje zdravila, ki so graduirane v FSH enotah

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za večkratno injiciranje.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Priložen vehikel v napolnjeni injekcijski brizgi se sme uporabljati samo za rekonstitucijo.

Rekonstituirana viala se sme uporabiti samo za enega bolnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Po rekonstituciji shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalnem vsebniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po 28 dneh zavrzite vso neuporabljeno raztopino.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/031 1 viala s praškom za raztopino za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z vehiklom

6 injekcijskih brizg za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

Lot vehikla

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 450 i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 450 i.e./0,75 ML, NALEPKA NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

folitropin alfa

s.c.

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

6. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

600 i.e./vialo

7. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za uporabo z zdravilom GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml

voda za injekcije, 0,9 % benzilalkohol

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml/napolnjeno injekcijsko brizgo

**6. DRUGI PODATKI**

**podatki na zunanji ovojnini**

**INJEKCIJSKI PERESNIK Gonal-f 150 I.E./0,25 ML, škatla z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f 150 i.e./0,25 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja odmerek 150 i.e. folitropina alfa, kar ustreza 11 mikrogramom, v 0,25 ml.

folitropin alfa, 600 i.e./ml (kar ustreza 44 mikrogramom/ml)

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik

4 injekcijske igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C do 3 mesece, brez shranjevanja v hladilniku, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju se lahko zdravilo shranjuje največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/000 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

4 injekcijske igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 150 i.e./0,25 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**GONAL‑f 150 I.E./0,25 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA**

*Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.*



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 150 I.E./0,25 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 150 i.e./0,25 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

subkutana uporaba

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

150 i.e./0,25 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**podatki na zunanji ovojnini**

**INJEKCIJSKI PERESNIK Gonal-f 300 I.E./0,5 ML, škatla z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f 300 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja odmerek 300 i.e. folitropina alfa, kar ustreza 22 mikrogramom, v 0,5 ml.

folitropin alfa, 600 i.e./ml (kar ustreza 44 mikrogramom/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik

8 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C do 3 mesece, brez shranjevanja v hladilniku, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju se lahko zdravilo shranjuje največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/033 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

8 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 300 i.e./0,5 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**GONAL‑f 300 I.E./0,5 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA**

*Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.*



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 300 I.E./0,5 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 300 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

subkutana uporaba

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

300 i.e./0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

podatki na zunanji ovojnini

INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-f 450 I.E./0,75 ML, škatla z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja odmerek 450 i.e. folitropina alfa, kar ustreza 33 mikrogramom, v 0,75 ml.

folitropin alfa, 600 i.e./ml (kar ustreza 44 mikrogramom/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik

12 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C do 3 mesece, brez shranjevanja v hladilniku, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju se lahko zdravilo shranjuje največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/034 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

12 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 450 i.e./0,75 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml, INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA**

*Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.*



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 450 I.E./0,75 ML, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

subkutana uporaba

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

450 i.e./0,75 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**podatki na zunanji ovojnini**

**INJEKCIJSKI PERESNIK GONAL-f 900 I.E./1,5 ML, škatla z 1 NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM**

1. IME ZDRAVILA

GONAL‑f 900 i.e./1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen večodmerni injekcijski peresnik zagotavlja odmerek 900 i.e. folitropina alfa, kar ustreza 66 mikrogramom, v 1,5 ml.

Folitropin alfa, 600 i.e./ml (kar ustreza 44 mikrogramom/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 večodmerni napolnjen injekcijski peresnik

20 injekcijskih igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C do 3 mesece, brez shranjevanja v hladilniku, nato pa se ga mora zavreči.

Po odprtju se lahko zdravilo shranjuje največ 28 dni pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/95/001/035 raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

20 injekcijskih igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

gonal‑f 900 i.e./1,5 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

**PODATKI NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**GONAL f 900 i.e./1,5 ml, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA**

*Dodana bo nalepka, da bo lahko bolnik zapisal datum prve uporabe.*



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**GONAL‑f 900 I.E./1,5 ml, NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK, NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

GONAL‑f 900 i.e./1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

subkutana uporaba

**2.** **POSTOPEK UPORABE**

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: 28 dni

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

900 i.e./1,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

# B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

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

**Gonal‑f 75 i.e. prašek in vehikel**

**za raztopino za injiciranje**

folitropin alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1050 i.e./1,75 ml prašek in vehikel**

**za raztopino za injiciranje**

folitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml prašek in vehikel**

**za raztopino za injiciranje**

folitropin alfa

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo GONAL‑f in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gonal‑f

3. Kako uporabljati zdravilo Gonal‑f

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Gonal‑f

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Priprava in uporaba zdravila GONAL‑f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

**1. Kaj je zdravilo GONAL‑f in za kaj ga uporabljamo**

**Kaj je zdravilo GONAL‑f**

Zdravilo GONAL‑f vsebuje učinkovino, ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

**Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL‑f**

**Pri odraslih ženskah** sezdravilo GONAL‑f uporablja za:

* pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
* skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije, ker njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
* pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsako vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

**Pri odraslih moških** se zdravilo GONAL‑f uporablja za:

* skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo GONAL‑f**

Pred začetkom mora vašo plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

**Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f**

* če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
* če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
* če ste **ženska**:
* s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
* z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjenega vzroka;
* z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
* s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacijo spolnih organov;
* če ste **moški**:
* z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

* postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
* imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruhate ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom Gonal‑f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL‑f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete pri vas in pri vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL‑f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL‑f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL‑f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL‑f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci

Zdravilo GONAL-f ni indicirano za uporabo pri otrocih.

**Druga zdravila in zdravilo GONAL-f**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

* Sočasna uporaba zdravila GONAL‑f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
* Če uporabljate zdravilo GONAL‑f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL‑f za tvorbo foliklov.

**Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL‑f.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

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

**Zdravilo GONAL‑f vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

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

**Zdravilo GONAL-f vsebuje natrij in benzilalkohol**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

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

**3. Kako uporabljati zdravilo Gonal‑f**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Uporaba tega zdravila**

* Zdravilo GONAL‑f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* Pripravljeno raztopino lahko uporabite za več injekcij.
* Prvo injekcijo zdravila GONAL‑f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
* Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se injicira zdravilo GONAL‑f, preden si ga boste lahko injicirali sami.
* Če si zdravilo GONAL‑f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte napotke na koncu tega navodila, imenovane "Priprava in uporaba zdravila GONAL‑f prašek in vehikel za raztopino za injiciranje".

**Koliko zdravila uporabiti**

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

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

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

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.), in odražajo velikost injekcijskih brizg, ki so priložene v pakiranju za dajanje zdravila.

Če uporabite drugo injekcijsko brizgo, ki namesto enot i.e. kaže mililitre (ml), lahko pravilno količino za injiciranje v ml razberete iz naslednje preglednice:

|  |  |
| --- | --- |
| Odmerek za injiciranje (i.e.) | Volumen za injiciranje (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Ženske**

**Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate**

* Zdravilo GONAL‑f se običajno daje vsak dan.
* Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL‑f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
* Vaš odmerek zdravila GONAL‑f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
* Največji dnevni odmerek zdravila GONAL‑f običajno ne presega 225 i.e..
* Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL‑f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, OHSS). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

**Če nimate ovulacije, nimate menstruacije in imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH**

* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
* Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
* Vaš odmerek zdravila GONAL‑f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
* Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev z vnosom sperme v maternično votlino.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL‑f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, OHSS). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

**Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije**

* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
* Odmerek zdravila GONAL‑f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e..
* Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do želene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop želenega stanja.
* Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL‑f. Nato se dajeta zdravilo GONAL‑f in agonist GnRH do želenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL‑f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

**Moški**

* Običajni odmerek zdravila GONAL‑f je 150 i.e. skupaj s hCG.
* Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
* Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL‑f, kot bi smeli**

Učinki jemanja prevelike količine zdravila GONAL‑f niso znani. Vendar pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (Ovarian Hyper‑Stimulation Syndrome – OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, OHSS).

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL‑f**

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL‑f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki pri ženskah**

* Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
* OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
* Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1.000 bolnikov).
* Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

**Resni neželeni učinki pri moških in ženskah**

* Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10.000 bolnikov).

**Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL‑f.**

**Drugi neželeni učinki pri ženskah**

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
* glavobol
* lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* bolečina v trebuhu
* občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov):

* Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
* poslabšanje astme

**Drugi neželeni učinki pri moških**

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
* razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov):

* Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
* poslabšanje astme

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila GONAL‑f**

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Zdravilo morate injicirati takoj po pripravi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali ali škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Pripravljeno raztopino lahko shranjujete največ 28 dni.

* Na vialo z zdravilom GONAL‑f zabeležite datum, ko ste raztopino pripravili.
* Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.
* Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
* Ne uporabite raztopine zdravila GONAL‑f, ki po 28 dneh ostane v viali.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

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

Zdravila GONAL‑f se ne sme dajati v obliki mešanice z drugimi zdravili v isti injekciji, razen z lutropinom alfa. Študije so pokazale, da se ti dve zdravili lahko mešata in injicirata skupaj, ker to ne vpliva na nobeno od teh dveh zdravil.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

Zdravila GONAL‑f 1050 i.e./1,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

Zdravila GONAL‑f 1050 i.e./1,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi vsebniki zdravila GONAL‑f v isti viali ali brizgi.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

Zdravila GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti injekciji.

Zdravila GONAL‑f 450 i.e./0,75 ml prašek se ne sme mešati z drugimi vsebniki zdravila GONAL‑f v isti viali ali brizgi.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo GONAL‑f**

* Učinkovina je folitropin alfa.

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

* Ena viala vsebuje 5,5 mikrograma folitropina alfa.
* Po pripravi končne raztopine za injiciranje je v enem mililitru raztopine 75 i.e. (5,5 mikrograma) folitropina alfa.
* Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbat 20, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.
* Vehikel je voda za injekcije.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Ena viala vsebuje 1.200 i.e. folitropina alfa.
* Po rekonstituciji je v 1,75 ml raztopine 1.050 i.e. (77 mikrogramov) folitropina alfa, kar pomeni, da je v enem mililitru raztopine 600 i.e. (44 mikrogramov).
* Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.
* Vehikel vsebuje vodo za injekcije in benzilalkohol.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Ena viala vsebuje 600 i.e. folitropina alfa.
* Po rekonstituciji je v 0,75 ml raztopine 450 i.e. (33 mikrogramov) folitropina alfa, kar pomeni, da je v enem mililitru raztopine 600 i.e. (44 mikrogramov).
* Druge sestavine zdravila so: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva(V) kislina in natrijev hidroksid.
* Vehikel vsebuje vodo za injekcije in benzilalkohol.

**Izgled zdravila GONAL‑f in vsebina pakiranja**

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

* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
* Prašek je v obliki belih pelet v stekleni viali.
* Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina v napolnjeni injekcijski brizgi po 1 ml.
* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v pakiranjih z 1, s 5, z 10 vialami s praškom in ustreznim številom napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
* Prašek je v obliki belih pelet v večodmerni stekleni viali.
* Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina, v napolnjeni injekcijski brizgi po 2 ml.
* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v pakiranju z 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in 15 injekcijskimi brizgami za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v mednarodnih enotah (i.e. FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f je na voljo v obliki praška in vehikla, ki se uporabita za pripravo raztopine za injiciranje.
* Prašek je v obliki belih pelet v večodmerni stekleni viali.
* Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina, v napolnjeni injekcijski brizgi po 1 ml.
* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v pakiranju z 1 vialo s praškom, 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in 6 injekcijskimi brizgami za dajanje zdravila za enkratno uporabo, ki so graduirane v mednarodnih enotah (i.e. FSH).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

**PRIPRAVA IN UPORABA ZDRAVILA GONAL‑f PRAŠEK IN VEHIKEL**

* V tem poglavju najdete navodila za pripravo in uporabo zdravila GONAL‑f prašek in vehikel.
* Preden začnete s pripravo, najprej v celoti preberite spodnja navodila.
* Zdravilo si injicirajte vsak dan ob istem času.

**1. Umijte si roke in poiščite čisto površino**

* Pomembno je, da so vaše roke in predmeti, ki jih uporabljate, kolikor je le mogoče čisti.
* Primerna površina je čista miza ali kuhinjska površina.

**2. Pripravite in razvrstite vse kar potrebujete:**

* 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (bistra tekočina)
* 1 vialo z zdravilom GONAL‑f (bel prašek)
* 1 injekcijska igla za pripravo
* 1 fina injekcijska igla za injiciranje pod kožo

Ni priloženo v pakiranju:

* 2 alkoholni blazinici
* 1 posoda za ostre predmete

**3. Priprava raztopine**

* Odstranite zaščitno zaporko z viale s praškom in z napolnjene injekcijske brizge z vehiklom.
* Pritrdite iglo za pripravo na napolnjeno injekcijsko brizgo, vstavite jo v vialo s praškom in počasi injicirajte ves vehikel. Rahlo zavrtinčite, ne da bi odstranili injekcijsko brizgo. Ne stresajte.
* Preverite, ali je nastala raztopina bistra in ne vsebuje delcev.
* Obrnite vialo navpično navzdol in s potegom bata nežno izvlecite vso raztopino nazaj v injekcijsko brizgo.
* Brizgo odstranite iz viale in jo previdno odložite. Igle se ne dotikajte in pazite, da se tudi igla ne dotakne nobene površine.

(Če vam je zdravnik predpisal več kot eno vialo zdravila GONAL‑f, počasi ponovno injicirajte raztopino v drugo vialo s praškom, dokler v raztopini ne raztopite predpisanega števila vial s praškom. Če vam je zdravnik predpisal lutropin alfa poleg zdravila GONAL‑f, lahko zmešate obe zdravili, kar je alternativa injiciranju vsakega zdravila posebej. Po raztapljanju praška lutropina alfa izvlecite raztopino nazaj v injekcijsko brizgo in jo ponovno injicirajte v vialo s praškom zdravila GONAL‑f. Ko se prašek raztopi, izvlecite raztopino nazaj v injekcijsko brizgo. Preglejte raztopino na prisotnost delcev in če ni bistra, je ne smete uporabiti. Do tri vsebnike s praškom lahko raztopite v 1 ml vehikla.)

**4. Priprava brizge za injiciranje**

* Zamenjajte iglo s fino iglo za injiciranje.
* Odstranite morebitne zračne mehurčke: če vidite mehurčke zraka v injekcijski brizgi, jo primite tako, da je igla usmerjena navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Potiskajte bat dokler zračni mehurčki ne izginejo.



**5. Injiciranje odmerka**

* Takoj injicirajte raztopino: Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta vam že svetovala, kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja.
* S krožnimi gibi očistite kožo na izbranem mestu z alkoholno blazinico.
* Močno stisnite kožo skupaj in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°.
* Z nežnim pritiskanjem na bat injicirajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino.
* Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi očistite kožo z alkoholno blazinico.



**6. Po injiciranju**

Odstranite vse uporabljene predmete: Ko ste zaključili z injiciranjem, takoj varno zavrzite vse injekcijske igle in prazne steklene vsebnike, najbolje v posodo za ostre predmete. Vso neuporabljeno raztopino morate zavreči.

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

**PRIPRAVA IN UPORABA ZDRAVILA GONAL‑f PRAŠEK IN VEHIKEL**

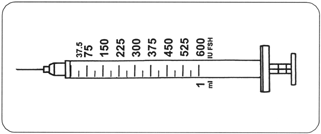
* V tem poglavju najdete navodila za pripravo in uporabo zdravila GONAL‑f prašek in vehikel.
* Preden začnete s pripravo, najprej v celoti preberite spodnja navodila.
* Zdravilo si injicirajte vsak dan ob istem času.

**1. Umijte si roke in poiščite čisto površino**

* Pomembno je, da so vaše roke in predmeti, ki jih uporabljate, kolikor je le mogoče čisti.
* Primerna površina je čista miza ali kuhinjska površina.

**2. Pripravite in razvrstite vse kar potrebujete:**

* 2 alkoholni blazinici
* 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom (bistra tekočina)
* 1 vialo z zdravilom GONAL‑f (bel prašek)
* 1 prazno injekcijsko brizgo za injiciranje (glejte sliko spodaj)



**3. Priprava raztopine**

* Odstranite zaščitno zaporko z viale s praškom in z napolnjene injekcijske brizge.
* Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo, vstavite iglo v vialo s praškom in počasi injicirajte ves vehikel v vialo, ki vsebuje prašek.
* Brizgo odstranite iz viale in jo zavrzite (znova nataknite zaščitno zaporko, da preprečite poškodbe).
* Viala vsebuje več odmerkov zdravila GONAL‑f. Hraniti jo morate več dni in vsak dan odvzeti samo predpisani odmerek.



**4. Priprava brizge za injiciranje**

* Rahlo obračajte vialo zdravila GONAL‑f, pripravljeno v 3. koraku, in je ne stresajte. Preverite ali je raztopina bistra in ne vsebuje delcev.
* Vzemite brizgo za injiciranje in jo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete do pravega odmerka v mednarodnih enotah (i.e. FSH).
* Vstavite iglo v vialo, vialo obrnite navpično navzdol in vanjo injicirajte zrak.
* Izvlecite predpisani odmerek zdravila GONAL‑f v brizgo za dajanje tako, da bat potegnete do pravega odmerka v i.e. FSH.



**5. Odstranjevanje zračnih mehurčkov**

* Če vidite mehurčke zraka v injekcijski brizgi, jo primite tako, da je igla usmerjena navzgor in nežno krcajte brizgo, da se ves zrak zbere na vrhu. Potiskajte bat, dokler zračni mehurčki ne izginejo.



**6. Injiciranje odmerka**

* Takoj injicirajte raztopino: Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta vam že svetovala, kje dati injekcijo (npr. v trebuh, sprednjo stran stegna). Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja.
* S krožnimi gibi očistite kožo na izbranem mestu z alkoholno blazinico.
* Čvrsto stisnite kožo skupaj in z gibom, podobnim metu sulice, zabodite iglo pod kotom 45° do 90°.
* Z nežnim pritiskanjem na bat injicirajte pod kožo, kot so vas naučili. Ne injicirajte direktno v žilo. Vzemite si dovolj časa, da vbrizgate vso raztopino.
* Takoj izvlecite iglo in s krožnimi gibi očistite kožo z alkoholno blazinico.



**7. Po injiciranju**

* Ko ste zaključili z injiciranjem, takoj varno zavrzite uporabljene injekcijske brizge, najbolje v posodo za ostre predmete.
* Stekleno vialo s pripravljeno raztopino shranite na varnem. Morda jo boste ponovno potrebovali. Pripravljena raztopina je samo za vašo uporabo in se ne sme injicirati drugim bolnikom.
* Za sledeča injiciranja pripravljene raztopine zdravila GONAL‑f ponovite korake od točke 4 do 7.

**Navodilo za uporabo**

<*GONAL-f 150 IU– PEN*>

**GONAL-f 150 i.e./0,25 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**

folitropin alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**

folitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 i.e./075 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**

folitropin alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 i.e./1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**

folitropin alfa

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo GONAL‑f in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Gonal‑f

3. Kako uporabljati zdravilo Gonal‑f

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Gonal‑f

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Navodilo za uporabo.

**1. Kaj je zdravilo GONAL‑f in za kaj ga uporabljamo**

**Kaj je zdravilo GONAL‑f**

GONAL‑f vsebuje učinkovino ki se imenuje "folitropin alfa". Folitropin alfa je vrsta "folikle stimulirajočega hormona" (FSH), ki spada v skupino hormonov, ki se imenujejo "gonadotropini". Gonadotropini sodelujejo pri razmnoževanju in plodnosti.

**Za kaj uporabljamo zdravilo GONAL‑f**

**Pri odraslih ženskah** sezdravilo GONAL‑f uporablja za:

* pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije in se ne odzivajo na zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje "klomifen citrat";
* skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje "lutropin alfa" ("luteinizirajoči hormon" ali LH) za pomoč pri sproščanju jajčeca iz jajčnika (ovulacija) pri ženskah, ki nimajo ovulacije, ker njihovo telo proizvaja zelo malo gonadotropinov (FSH in LH);
* pomoč pri razvoju več foliklov (od katerih vsak vsebuje jajčece) pri ženskah v postopkih asistirane reprodukcije (postopek, ki lahko pomaga pri zanositvi) kot so "oploditev in vitro", "prenos gamete v jajcevod" ali "prenos zigote v jajcevod".

**Pri odraslih moških** se zdravilo GONAL‑f uporablja za:

* skupaj z zdravilom, ki vsebuje "humani horionski gonadotropin" (hCG) za pomoč pri tvorbi sperme pri moških, ki so neplodni zaradi nizke ravni nekaterih hormonov.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo** **GONAL‑f**

Pred začetkom mora vašo plodnost in plodnost vašega partnerja oceniti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju motenj plodnosti.

**Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f**

* če ste alergični na folikle stimulirajoči hormon ali katero koli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
* če imate tumor hipotalamusa ali hipofize (oboje je del možganov)
* če ste **ženska**:
* s povečanjem jajčnika ali vrečkami tekočine znotraj jajčnikov (ciste jajčnika) neznanega izvora;
* z ginekološkimi krvavitvami nepojasnjenega vzroka;
* z rakom jajčnika, maternice ali dojke;
* s stanjem, ki običajno onemogoča normalno nosečnost, kot je odpoved jajčnikov (prezgodnja menopavza) ali malformacijo spolnih organov;
* če ste **moški**:
* z nepopravljivo poškodbo testisov.

Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f, če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom preden uporabite to zdravilo.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Porfirija

Pred začetkom zdravljenja povejte zdravniku, če imate vi ali kdo v družini porfirijo (nezmožnost razgradnje porfirinov, ki se lahko prenaša s staršev na otroke).

Takoj povejte zdravniku, če:

* postane vaša koža krhka in se hitro tvorijo mehurji, zlasti na tistih delih, ki so pogosto izpostavljeni soncu in/ali
* imate bolečine v želodcu, rokah ali nogah.

V zgoraj naštetih primerih vam bo zdravnik lahko priporočil prekinitev zdravljenja.

Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)

Če ste ženska, to zdravilo povečuje vaše tveganje za razvoj OHSS. To pomeni, da se folikli preveč razvijejo in postanejo velike ciste. Če se pojavijo bolečine v spodnjem delu trebuha, če hitro pridobite telesno maso, če vam je slabo ali bruhate ali imate težave z dihanjem, se takoj pogovorite z zdravnikom, ki vam bo lahko priporočil prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4).

Če nimate ovulacije in upoštevate priporočeni odmerek in shemo dajanja zdravila, je manj verjetno, da bi se pojavil OHSS. Zdravljenje z zdravilom Gonal‑f redko povzroči hud OHSS, razen če se daje zdravilo, ki se uporablja za spodbuditev končnega folikularnega zorenja (vsebuje humani horionski gonadotropin - hCG). Če se razvije OHSS, vam zdravnik ne sme dati hCG v tem ciklusu zdravljenja in morda vam bo povedal, da ne smete imeti spolnih odnosov ali da morate uporabljati mehanska kontracepcijska sredstva najmanj štiri dni.

Večplodna nosečnost

Pri uporabi zdravila GONAL‑f je tveganje za nosečnost z več plodi večja ("večplodna nosečnost", običajno dvojčki) kot pri naravni zanositvi. Večplodne nosečnosti lahko vodijo v zdravstvene zaplete pri vas in vaših otrocih. Tveganje večplodne nosečnosti lahko zmanjšate tako, da ob pravem času uporabite pravi odmerek zdravila GONAL‑f. Pri uporabi tehnik asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano z vašo starostjo in kakovostjo ter številom oplojenih prenesenih jajčec ali embrijev.

Splav

Pri tehnikah asistirane reprodukcije ali stimulacije jajčnikov za tvorbo jajčec je verjetnost splava večja kot pri povprečnih ženskah.

Težave s strjevanjem krvi (trombembolični dogodki)

Če ste pred kratkim ali v preteklosti imeli krvne strdke v nogah ali v pljučih, srčni napad ali kap, ali če se je to zgodilo kakemu družinskemu članu, je morda pri vas večje tveganje, da se te težave pri zdravljenju z zdravilom GONAL‑f pojavijo ali poslabšajo.

Moški, ki imajo v krvi previsoko raven FSH

Če ste moški in imate previsoko raven FSH v krvi, je morda to znak za poškodbo testisov. V takih primerih zdravilo GONAL‑f običajno ni učinkovito.

Če se zdravnik odloči, da vas bo poskusil zdraviti z zdravilom GONAL‑f, vas bo za spremljanje vašega zdravljenja, 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja, prosil za vzorce sperme za analizo.

Otroci

Zdravilo GONAL-f ni indicirano za uporabo pri otrocih.

**Druga zdravila in zdravilo GONAL-f**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

* Sočasna uporaba zdravila GONAL‑f z drugimi zdravili za stimuliranje ovulacije (kot sta hCG ali klomifen citrat) lahko potencira folikularni odziv.
* Če uporabljate zdravilo GONAL‑f z agonisti ali antagonisti "gonadotropin sproščujočega hormona" (GnRH) (ta zdravila zmanjšajo ravni spolnih hormonov in prekinejo ovulacijo), boste morda potrebovali večji odmerek zdravila GONAL‑f za tvorbo foliklov.

**Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, ne uporabljajte zdravila GONAL‑f.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ne pričakuje se, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

**Zdravilo GONAL‑f vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

**3. Kako uporabljati zdravilo GONAL‑f**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Uporaba tega zdravila**

* Zdravilo GONAL‑f se daje v obliki injekcije tik pod kožo (subkutano). Napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za več injekcij.
* Prvo injekcijo zdravila GONAL‑f si morate dati pod nadzorom zdravnika.
* Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala kako se uporablja napolnjen injekcijski peresnik za injiciranje zdravila.
* Če si zdravilo GONAL‑f dajete sami, skrbno preberite in upoštevajte "Navodilo za uporabo".

**Koliko zdravila uporabiti**

Vaš zdravnik bo določil, koliko zdravila boste uporabili in kako pogosto. Odmerki, opisani spodaj, so navedeni v mednarodnih enotah (i.e.).

**Ženske**

**Če nimate ovulacije in imate neredne menstruacije ali menstruacij nimate**

* Zdravilo GONAL‑f se običajno daje vsak dan.
* Če imate neredne menstruacije, začnite uporabljati zdravilo GONAL‑f v roku prvih 7 dni vašega menstruacijskega ciklusa. Če nimate menstruacij, lahko začnete zdravilo uporabljati katerikoli dan, kot vam ustreza.
* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 75 do 150 i.e. vsak dan.
* Vaš odmerek zdravila GONAL‑f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
* Največji dnevni odmerek zdravila GONAL‑f običajno ne presega 225 i.e..
* Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 4 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL‑f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, OHSS). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

**Če nimate ovulacije, nimate menstruacije in imate diagnozo zelo nizkih ravni hormonov FSH in LH**

* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 75 do 150 i.e. skupaj s 75 i.e. lutropina alfa.
* Ti dve zdravili boste naslednjih pet tednov uporabljali vsak dan.
* Vaš odmerek zdravila GONAL‑f se lahko poveča vsakih 7 ali 14 dni za 37,5 do 75 i.e., dokler ne boste dosegli želenega odziva.
* Ko boste dosegli želeni odziv, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo DNA) ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f in lutropina alfa. Najboljši čas za spolni odnos je na dan injiciranja hCG in dan zatem. Druga možnost je intrauterina oploditev z vnosom sperme v maternično votlino.

Če vaš zdravnik ne more doseči ustreznega odziva po 5 tednih zdravljenja, je treba ciklus zdravljenja z zdravilom GONAL‑f opustiti. Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal zdravljenje z večjim začetnim odmerkom zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

Če pride do pretiranega odziva, je treba zdravljenje prekiniti in opustiti uporabo hCG (glejte poglavje 2, OHSS). Za naslednji ciklus vam bo vaš zdravnik predpisal manjši odmerek zdravila GONAL‑f kot v predhodnem ciklusu.

**Če želite, da se razvije več jajčec za odvzem pred tehniko asistirane reprodukcije**

* Običajni začetni odmerek zdravila GONAL‑f je 150 do 225 i.e. vsak dan, od 2. ali 3. dneva ciklusa zdravljenja.
* Odmerek zdravila GONAL‑f se lahko zviša glede na vaš odziv. Največji dnevni odmerek je 450 i.e..
* Zdravljenje se nadaljuje, dokler se jajčeca ne razvijejo do želene točke. To običajno traja približno 10 dni, vendar je razpon kadarkoli med 5 in 20 dni. Vaš zdravnik bo s krvnimi preiskavami in/ali ultrazvočnim pregledom ugotovil nastop želenega stanja.
* Ko so jajčeca pripravljena, boste prejeli eno injekcijo z 250 mikrogrami "rekombinantnega hCG" (r‑hCG, v laboratoriju izdelan hCG s posebno tehnologijo rekombinantne DNA), ali 5.000 do 10.000 i.e. hCG, 24 do 48 ur po zadnji injekciji zdravila GONAL‑f. To jajčeca pripravi na odvzem.

V drugih primerih lahko zdravnik najprej ustavi ovulacijo z dajanjem agonista ali antagonista gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Nato se približno dva tedna po začetku zdravljenja z agonistom začne zdravljenje z zdravilom GONAL‑f. Nato se dajeta zdravilo GONAL‑f in agonist GnRH do želenega razvoja foliklov. Na primer, po dveh tednih zdravljenja z agonistom GnRH se 7 dni daje 150 do 225 i.e. zdravila GONAL‑f. Odmerek se nato prilagodi glede na odziv vaših jajčnikov.

**Moški**

* Običajni odmerek zdravila GONAL‑f je 150 i.e. skupaj s hCG.
* Ti dve zdravili boste uporabili trikrat na teden vsaj 4 mesece.
* Če se po 4 mesecih ne odzovete na zdravljenje, vam bo zdravnik morda predlagal, da nadaljujete z uporabo teh dveh zdravil vsaj 18 mesecev.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila GONAL‑f kot bi smeli**

Učinki jemanja prevelike količine zdravila GONAL‑f niso znani. Vendar pa lahko pričakujemo pojav sindroma hiperstimulacije jajčnikov (Ovarian Hyper‑Stimulation Syndrome – OHSS), ki je podrobno opisan v poglavju 4. Vendar pa se lahko OHSS pojavi samo, če se uporabi tudi hCG (glejte poglavje 2, OHSS).

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL‑f**

Če ste pozabili uporabiti zdravilo GONAL‑f, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Takoj ko opazite, da ste odmerek izpustili, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki pri ženskah**

* Bolečina v spodnjem delu trebuha skupaj s slabostjo ali bruhanjem so lahko simptomi sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Lahko kažejo na to, da so se jajčniki premočno odzvali na zdravljenje in so se razvile velike ciste na jajčnikih (glejte tudi poglavje 2 "Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS)"). Ta neželeni učinek je pogost (prizadene lahko največ 1 od 10 bolnikov).
* OHSS lahko postane resen z izrazito povečanimi jajčniki, zmanjšanim nastajanjem urina, s pridobivanjem telesne mase, težavami dihanja in/ali morebitnim nabiranjem tekočine v trebuhu ali prsnem košu. Ta neželeni učinek je občasen (prizadene lahko največ 1 od 100 bolnikov).
* Zapleti OHSS, kot je torzija jajčnikov ali nastajanje krvnih strdkov, se pojavijo redko (prizadene lahko največ 1 od 1.000 bolnikov).
* Resni zapleti zaradi krvnih strdkov (trombembolični dogodki), ki so včasih neodvisni od OHSS, so zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov). Povzročijo lahko bolečino v prsih, zasoplost, kap ali srčni napad (glejte tudi "Težave s strjevanjem krvi" v poglavju 2).

**Resni neželeni učinki pri moških in ženskah**

* Včasih so lahko alergijske reakcije, kot so izpuščaj, pordela koža, koprivnica in oteklost obraza s težavami pri dihanju resne. Ta neželeni učinek je zelo redek (prizadene lahko največ 1 od 10.000 bolnikov).

**Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom, ki vam bo morda predlagal, da prenehate uporabljati zdravilo GONAL‑f.**

**Drugi neželeni učinki pri ženskah**

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* vrečke s tekočino znotraj jajčnikov (ciste jajčnikov)
* glavobol
* lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* bolečina v trebuhu
* občutek slabosti, bruhanje, driska, trebušni krči in napenjanje

Zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov):

* Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
* poslabšanje astme

**Drugi neželeni učinki pri moških**

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

* lokalne reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, pordelost, modrice, oteklina in/ali draženje

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

* oteklost žil nad testisi in za njimi (varikokela)
* razvoj prsi, akne ali pridobivanje telesne mase

Zelo redki (prizadenejo lahko največ 1 od 10.000 bolnikov):

* Pojavijo se lahko alergijske reakcije, kot so osip, pordela koža, koprivnica, oteklost obraza s težavami dihanja. Včasih so lahko te reakcije resne.
* poslabšanje astme

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila GONAL‑f**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na vložku ali škatlici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

V času roka uporabnosti se lahko zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C do 3 mesece, brez ponovnega shranjevanja v hladilniku. Če se zdravilo po 3 mesecih ne uporabi, se ga mora zavreči.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila GONAL‑f, če opazite kakršne koli vidne znake kvarjenja, če tekočina vsebuje delce ali ni bistra.

Na napolnjen injekcijski peresnik zdravila GONAL‑f zapišite datum prve uporabe. V ta namen je priložena nalepka z "Navodilom za uporabo".

* Odprt injekcijski peresnik lahko zunaj hladilnika (do 25 °C) shranjujete največ 28 dni.
* Ne uporabljajte zdravila, ki po 28 dneh ostane v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Ob koncu zdravljenja je treba vso preostalo raztopino zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo GONAL‑f**

* Učinkovina je folitropin alfa.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* V enem mililitru tekočine je 600 i.e. (44 mikrogramov) folitropina alfa. En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom zagotavlja odmerek 150 i.e. (11 mikrogramov) v 0,25 ml.
* Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* V enem mililitru tekočine je 600 i.e. (44 mikrogramov) folitropina alfa. En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom zagotavlja odmerek 300 i.e. (22 mikrogramov) v 0,5 ml.
* Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* V enem mililitru tekočine je 600 i.e. (44 mikrogramov) folitropina alfa. En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom zagotavlja odmerek 450 i.e. (33 mikrogramov) v 0,75 ml.
* Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* V enem mililitru tekočine je 600 i.e. (44 mikrogramov) folitropina alfa. En napolnjen injekcijski peresnik z večodmernim vložkom zagotavlja odmerek 900 i.e. (66 mikrogramov) v 1,5 ml.
* Druge sestavine zdravila so: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m‑krezol, koncentrirana fosforjeva(V) kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

**Izgled zdravila GONAL‑f in vsebina pakiranja**

<*GONAL-f 150 IU– PEN*>

• GONAL-f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

• Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 4 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
* Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 8 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
* Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 12 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* Zdravilo GONAL‑f je na voljo v obliki bistre, brezbarvne tekočine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.
* Na voljo je v pakiranju z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom in 20 injekcijskimi iglami za enkratno uporabo.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Navodilo za uporabo

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik 150 i.e./0,25 ml**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f napolnjen injekcijski peresnik 300 i.e./0,5 ml**

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

**GONAL‑f napolnjen injekcijski peresnik 450 i.e./0,75 ml**

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f napolnjen injekcijski peresnik 900 i.e./1,5 ml**

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

folitropin alfa

Vsebina

1. Uporaba GONAL‑f napolnjenega injekcijskega peresnika

2. Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z GONAL‑f napolnjenim injekcijskim peresnikom

3. Preden začnete uporabljati svoj GONAL‑f napolnjeni injekcijski peresnik

4. Priprava vašega GONAL‑f napolnjenega injekcijskega peresnika za injiciranje

5. Nastavitev odmerka, ki ga je predpisal zdravnik

6. Injiciranje odmerka

7. Po injiciranju

8. Dnevnik zdravljenja z GONAL‑f napolnjenim injekcijskim peresnikom (glejte preglednico na koncu)

**Opozorilo:** Ta navodila preberite pred uporabo GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika. Postopek natančno upoštevajte, saj se morda razlikuje od tistega, ki ga poznate iz preteklosti.

1. Uporaba GONAL‑f napolnjenega injekcijskega peresnika

* Injekcijskega peresnika ne sme uporabljati nihče drug. Injekcijski peresnik je samo za subkutano injiciranje.
* Številke **v oknu za prikaz odmerka** so v mednarodnih enotah ali i.e. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko i.e. si morate vsak dan injicirati.
* Številke, prikazane **v oknu za prikaz odmerka**, vam bodo pomagale, da:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Izberete svoj predpisani odmerek. |  |
| b. Potrdite, da je injekcija dokončana. |  |
| c. Odčitate preostali odmerek, ki ga morate injicirate z drugim injekcijskim peresnikom. |  |

* Injekcijso si dajte vsak dan ob istem času. Primer:
* Zdravnik/farmacevt vam bo povedal, koliko injekcijskih peresnikov potrebujete, da končate svoje zdravljenje.

2. Kako uporabljati dnevnik zdravljenja z GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom

Dnevnik zdravljenja je vključen na zadnji strani.

Uporabite dnevnik zdravljenja, da vsakih zabeležite uporabljeno količino injiciranih i.e..

* Za datum zdravljenja zabeležite številko (1), datum (2) in čas (3) injekcije.
* V prvi vrstici preglednice je že zabeležena količina injekcijskega peresnika (4).
* Zabeležite predpisani odmerek v poglavje (5) „Predpisani odmerek“.
* Pred injiciranje (6) potrdite, da ste izbrali pravilni odmerek.
* Po injiciranju preberite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka**.
* Potrdite, da ste prejeli celo injekcijo (7) ali zabeležite številko, prikazano v **oknu za prikaz odmerka,** če ni „0“ (8).
* Po potrebi uporabite za injiciranje drugi injekcijski peresnik in izberite preostali odmerek zabeležen v poglavju „Količina, prikazana po injiciranju“ (8).
* Zabeležite preostali odmerek v poglavje „**Količina, nastavljena za injiciranje**“v naslednji vrstici (6).

POZOR:

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

*Uporaba dnevnika zdravljenja za beleženje dnevnih injiciranje vam omogoča potrditev, da ste vsak dan prejeli polni predpisani odmerek.*

Primer dnevnika zdravljenja:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka**  **dneva**  **zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  150 **i.e./**0,25 **mL** | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina, nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
| *Št. 1* | *10/06* | 07:00 | 150 i.e. | *100* | *100* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 2* | *11/06* | 07:00 | 150 i.e. | *100* | *100* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino .***50***..z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 2* | *11/06/* | 07:00 | 150 i.e. | *N/A* | ***50*** | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka**  **dneva**  **zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  300 **i.e./**0,5 **ml** | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina, nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
| *Št. 1* | *10/06* | 07:00 | 300 i.e. | *125* | *125* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 2* | *11/06* | 07:00 | 300 i.e. | *125* | *125* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06/* | 07:00 | 300 i.e. | *125* | *125* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino .***75***..z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06* | 07:00 | 300 i.e. | *N/A* | ***75*** | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka**  **dneva**  **zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  450 i.e./0,75 ml | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina, nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
| *Št. 1* | *10/06* | 07:00 | 450 i.e. | *175* | *175* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 2* | *11/06* | 07:00 | 450 i.e. | *175* | *175* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06/* | 07:00 | 450 i.e. | *175* | *175* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino .***75***..z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06* | 07:00 | 450 i.e. | *N/A* | ***75*** | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka**  **dneva**  **zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  900 i.e./1,5 ml | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina, nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
| *Št. 1* | *10/06* | 07:00 | 900 i.e. | *350* | *350* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 2* | *11/06* | 07:00 | 900 i.e. | *350* | *350* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06/* | 07:00 | 900 i.e. | *350* | *350* | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino .***150***..z novim injekcijskim peresnikom |
| *Št. 3* | *12/06* | 07:00 | 900 i.e. | *N/A* | ***150*** | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

**Opomba:** Nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 150 i.e. je 150 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 300 i.e. je 300 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 450 i.e. je 450 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 900 i.e. je 450 i.e.

**3. Preden začnete uporabljati svoj GONAL‑f napolnjeni injekcijski peresnik**

* Umijte si roke z milom in vodo.
* Najdite čisti prostor in **ravno površino.**
* Preverite **datum izteka roka uporabnosti** na nalepki

injekcijskega peresnika.

* Pripravite in zložite vse potrebno:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. gumb za nastavitev odmerka | 5. navojni priključek za iglo | 9. notranji ščitnik igle |
| 2. **okno za prikaz odmerka** | 6. pokrovček injekcijskega peresnika | 10. zunanji pokrovček igle |
| 3. potiskalo bata | 7. jeziček, ki se odlepi | 11. alkoholne blazinice |
| 4. prostor za tekočino | 8. odstranljiva injekcijska igla | 12. vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov |

**4. Priprava vašega GONAL‑f napolnjenega injekcijskega peresnika za injiciranje**

**4.1. Odstranite pokrovček injekcijskega peresnika**

**4.2. Preverite, ali je okno za prikaz odmerka nastavljeno na** „**0**“



**4.3. Pripravite injekcijsko iglo za injiciranje**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Vzemite novo iglo – uporabljajte samo igle za „enkratno uporabo“. * Trdno držite zunanji pokrovček igle. * Preverite, ali ni jeziček, ki se odlepi na zunanjem pokrovčku igle, poškodovan ali zrahljan. | Primer dobrega jezička | Primer slabega jezička |
| * Odstranite jeziček tako, da ga odlepite. |  |  |

POZOR:

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

*Igle ne uporabite, če je jeziček, ki se odlepi, poškodovan ali zrahljan. Zavrzite ga v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov. Vzemite novo iglo.*

**4.4. Pritrdite injekcijsko iglo**

* Zasučite navojno konico GONAL-f injekcijskega peresnika v zunanji pokrovček igle, dokler ne začutite rahlega upora.

**Opozorilo:** Igle ne pritrdite preveč tesno; morda jo bo po injiciranju težko odstraniti.

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| * Zunanji pokrovček igle odstranite z rahlim potegom. **Shranite ga za kasnejšo uporabo.** * Držite GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik z iglo navzgor. * Previdno odstranite in zavrzite notranji zeleni ščitnik. |  |

**4.5. Dobro opazujte konico igle za majhne kaplje tekočine**

|  |  |
| --- | --- |
| * Če vidite majhne kaplje tekočine, nadaljujte **s poglavjem 5: Nastavitev odmerka, ki ga je predpisal zdravnik.**   **Opozorilo:**  Kaplje preverite **LE PRVIČ**, ko uporabljate nov GONAL-f napolnjeni injekcijski peresnik, da iz sistema odstranite zrak. |  |

POZOR:

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

*Če* ***prvič*** *ne opazite drobnih kapelj, uporabite nov napolnjeni injekcijski peresnik, izvesti morate korake na naslednji strani.*

**Če prvič ne opazite drobnih kapelj na konici ali poleg nje, uporabite nov napolnjeni injekcijski peresnik:**



1. Previdno zasukajte gumb za nastavitev odmerka v smeri urinega kazalca, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže 25. Zasukajte gumb za nastavitev odmerka nazaj na 25, če ste ga presegli.



2. Držite injekcijski peresnik tako, da gleda igla navzgor.

3. S prstom nežno krcajte po prostoru za tekočino.

4. **Do konca** pritisnite gumb za nastavitev odmerka. Na konici igle se mora prikazati majhna kaplja tekočine.

5. Preverite, ali je odčitek na oknu za prikaz odmerka "0".

6. Nadaljujte na poglavje 5: Nastavitev odmerka**, ki ga je predpisal zdravnik.**

**5. Nastavitev odmerka, ki ga je predpisal zdravnik**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1.** Injekcijski peresnik vsebuje 150 i.e. folitropina alfa.

* **Nastavitev največjega enkratnega odmerka** injekcijskega peresnika je **150 i.e.** Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

*<GONAL‑f 300 IU– PEN>*

**5.1.** Injekcijski peresnik vsebuje 300 i.e. folitropina alfa.

* **Nastavitev največjega enkratnega odmerka** injekcijskega peresnika je **300 i.e.** Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

*<GONAL‑f 450 IU– PEN >*

**5.1.** Injekcijski peresnik vsebuje 450 i.e. folitropina alfa.

* **Nastavitev največjega enkratnega odmerka** injekcijskega peresnika je **450 i.e.** Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

*<GONAL‑f 900 IU– PEN >*

**5.1.** Injekcijski peresnik vsebuje 900 i.e. folitropina alfa.

* **Nastavitev največjega enkratnega odmerka** injekcijskega peresnika je **450 i.e.** Najmanjša nastavitev odmerka je 12,5 i.e. in odmerek se lahko poveča v korakih po 12,5 i.e.

**5.2.** **Obračajte gumb za nastavitev odmerka, dokler se v oknu za prikaz odmerka ne prikaže nameravani odmerek**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Gumb za nastavitev odmerka obračajte **naprej** | * Gumb za nastavitev odmerka obračajte **nazaj** do pravilnega odmerka |

**5.3.** Nastavite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik (v prikazanem primeru na sliki je 50 i.e.).



**Opozorilo:** Preverite, ali prikazuje okno za prikaz odmerka **celotni predpisani odmerek**, preden preidete na naslednji korak.

**6. Injiciranje odmerka**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **6.1.** Izberite mesto, kamor boste dali injekcijo na predelu, ki vam ga je svetoval zdravnik ali medicinska sestra.  Da zmanjšate draženje kože, izberite vsak dan drugo mesto injiciranja. | | Mesto injiciranja | |
| **6.2.** Kožo na mestu injiciranja očistite z alkoholno blazinico.  **6.3.** Znova preverite, ali je v okencu za prikaz odmerka nastavljen pravilni odmerek.  **6.4.** Injicirajte odmerek, kot vas je poučil zdravnik ali medicinska sestra. | | |  | |
| * Počasi zabodite celo iglo v kožo (1). |  | | |
| * **Gumb za odmerek pritisnite navzdol, dokler gre,** in držite, dokler ni injicirano vse. * Gumb za odmerek držite navzdol vsaj 5 sekund, da injicirate celotni odmerek (2). Večji ko je odmerek, dlje traja injiciranje. * Številka, prikazana v okencu za prikaz odmerka, se vrne na "0". |  | | | | |
| * Po vsaj 5 sekundah izvlecite iglo iz kože in še vedno držite pritisnjen gumb za nastavitev odmerka (3). * Izpustite gumb za nastavitev odmerka.   **Opozorilo:** Vedno preverite, da za vsako injiciranje uporabite novo iglo. |  | | | | |

**7. Po injiciranju**

**7.1 Preverite, ali ste injicirali celotni odmerek**

* Preverite, ali prikazuje okence za prikaz odmerka "0".



**Opozorilo:** Če je številka v **okencu za prikaz odmerka** večja od 0, to pomeni, da je GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik prazen in da niste prejeli celega predpisanega odmerka.

**7.2. Dokončajte z delno injekcijo (le po potrebi)**

* **Okence za prikaz odmerka** prikazuje manjkajočo količino, ki jo potrebujete za injiciranje, **z novim injekcijskim peresnikom.**



* Ponovite poglavje 3 **("Preden začnete uporabljati svoj GONAL‑f napolnjeni injekcijski peresnik")** do poglavja 4 **("Priprava vašega GONAL‑f napolnjenega injekcijskega peresnika za injiciranje")** z drugim napolnjenim injekcijskim peresnikom.
* Nastavite odmerek na manjkajočo količino, ki ste jo zabeležili v dnevnik zdravljenja, ali številko, prikazano v okencu za prikaz odmerka predhodnega napolnjenega injekcijskega peresnika, in injicirajte.

**7.3. Odstranjevanje injekcijske igle po vsakem injiciranju**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| * Zunanji pokrovček igle postavite na ravno površino. * Držite GONAL-f napolnjen injekcijski peresnik čvrsto z eno roko in potisnite iglo v zunanji pokrovček za iglo. * Nadaljujte s potiskanjem igle s pokrovčkom na čvrsto površino, dokler ne zaslišite "klika" (click). | | |  | | |
| * Primite zunanji pokrovček igle in odvijte iglo z obračanjem v **smeri, nasprotni urinemu kazalcu.**   Iglo varno zavrzite. |  | | |  | |
| * Nikoli ponovno ne uporabite že uporabljene igle. Ne delite igel z drugimi. | |  | | |
| * Ponovno namestite pokrovček injekcijskega peresnika. | |  | | |

**7.4. Shranjevanje GONAL-f napolnjenega injekcijskega peresnika**

POZOR:

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

*Nikoli ne shranite injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.*

***Preden ponovno namestite pokrovček na GONAL-f injekcijski peresnik, vedno odstranite iglo.***

* Injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini na varnem mestu.
* Ko je injekcijski peresnik prazen, vprašajte vašega farmacevta, kako ga zavreči.

**Opozorilo:** Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

**8. Dnevnik zdravljenja z zdravilom GONAL-f napolnjenim injekcijskim peresnikom**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka dneva zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  150 **i.e./**0,25 **ml** | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina,**  **nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e.. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 150 i.e.. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka dneva zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  300 **i.e./**0,5 **ml** | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina,**  **nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 300 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka dneva zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  450 i.e./0,75 ml | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina,**  **nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 450 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

*<GONAL‑f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Številka dneva zdravljenja** | **2**  **Datum** | **3**  **Čas** | **4**  **Volumen injkekcijskega peresnika**  900 **i.e./**1,5 **ml** | **5**  **Predpisani odmerek** | **6 7 8**  **Okno za prikaz odmerka** | | |
| **Količina,**  **nastavljena za injiciranje** | **Količina, prikazana po injiciranju** | |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |
|  | **/** | **:** | 900 i.e. |  |  | Če je "0", je injiciranje končano | Če ni "0", potrebujete drugo injekcijo  Injicirajte to količino ..........z novim injekcijskim peresnikom |

Opomba: Nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 150 i.e. je 150 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 300 i.e. je 300 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 450 i.e. je 450 i.e.; nastavitev največjega enkratnega odmerka z injekcijskim peresnikom 900 i.e. je 450 i.e.

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.**