**BILAGA I**

# PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

*<GONAL-f 75 IU>*

Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa\* motsvarande 75 IE. Varje ml beredd lösning innehåller 75 IE.

*<GONAL-f 1050 IU>*

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 87 mikrogram follitropin alfa\* (motsvarande 1 200 IE) för att kunna leverera 77 mikrogram (motsvarande 1 050 IE) i 1,75 ml. Varje ml beredd lösning innehåller 600 IE.

*<GONAL-f 450 IU>*

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 44 mikrogram follitropin alfa\* (motsvarande 600 IE) för att kunna leverera 33 mikrogram (motsvarande 450 IE) i 0,75 ml. Varje ml beredd lösning innehåller 600 IE.

\*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r‑hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA‑teknik

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

Hjälpämne med känd effekt: Den beredda lösningen innehåller 9,45 mg bensylalkohol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka.

Vätskans utseende: klar, färglös vätska.

Den beredda lösningens pH är 6,5‑7,5.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Hos vuxna kvinnor

* Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
* Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*‑fertilisering (IVF), gametöverföring till äggledare och zygotöverföring till äggledare.
* GONAL‑f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH och FSH‑brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

* GONAL‑f är avsett för stimulering av spermatogenesen hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

**4.2** **Dosering och administreringssätt**

Behandling med GONAL‑f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Dosrekommendationerna för GONAL‑f är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av GONAL‑f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med GONAL‑f jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av GONAL‑f än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Se avsnitt 5.1.

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

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos‑ och flerdosberedningen av GONAL‑f.

Följande tabell anger den volym som ska administreras för att erhålla den förskrivna dosen:

|  |  |
| --- | --- |
| **Dos (IE)** | **Injektionsvolym (ml)** |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

*Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)*

GONAL‑f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75‑150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, ska cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsedos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r‑hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24‑48 timmar efter den sista GONAL‑f‑injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG‑injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

*Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro‑fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik*

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150‑225 IE GONAL‑f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5‑20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24‑48 timmar efter den sista GONAL‑f‑injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH‑agonist eller ‑antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH‑peaken och för att kontrollera LH‑nivåerna. GONAL‑f sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150‑225 IE GONAL‑f de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

*Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH‑ och FSH‑brist*

Behandling med GONAL‑f i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL‑f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75‑150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5‑75 IE med 7‑14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24‑48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL‑f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG‑injektionen och påföljande dag. Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH‑dos som är lägre än i den föregående cykeln.

*Män med hypogonadotrop hypogonadism*

GONAL‑f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

*Äldre*

Det finns ingen relevant användning av GONAL‑f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL‑f för äldre patienter har inte fastställts.

*Patienter med nedsatt njur‑ eller leverfunktion*

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL‑f för patienter med nedsatt njur‑ eller leverfunktion har inte fastställts.

*Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av GONAL‑f för en pediatrisk population.

Administreringssätt

GONAL‑f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL‑f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL‑f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

*<GONAL-f 75 IU>*

Injektionsstället ska växlas dagligen.

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

Eftersom GONAL‑f flerdos är avsedd för flera injektioner, ska tydliga anvisningar lämnas till patienterna för att undvika felaktig användning av flerdosförpackningen.

Då bensylalkohol kan ge en lokal reaktion bör inte samma injektionsställe användas flera dagar i följd.

Individuella beredda injektionsflaskor ska endast användas till en patient.

Anvisningar om beredning och administrering av GONAL‑f pulver och vätska till injektionsvätska, lösning finns i avsnitt 6.6 och i bipacksedeln.

**4.3 Kontraindikationer**

* överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
* tumörer i hypotalamus eller hypofysen
* ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovariellt syndrom
* gynekologiska blödningar av okänd etiologi
* ovarie‑, livmoder‑ eller bröstcancer

GONAL‑f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

* primär ovariell dysfunktion
* missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
* fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
* primär testikulär svikt.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL‑f är ett potent gonadotropt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL‑f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH‑administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH‑svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL‑f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea‑ eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL‑f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5‑75 IE med 7‑14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL‑f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL‑f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

*Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)*

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovariellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation; ≥ 20 folliklar på ≥ 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL‑f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG‑administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

*Flerbördsgraviditet*

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödsel innan behandling påbörjas.

*Graviditetsförlust*

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

*Ektopisk graviditet*

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

*Tumörer i reproduktionssystemet*

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

*Medfödda missbildningar*

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

*Tromboemboliska händelser*

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH‑nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL‑f/hCG. GONAL‑f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL‑f innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

Vätska som innehåller bensylalkohol

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Behandling med GONAL‑f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH‑agonist eller ‑antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL‑f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporteras i samband med GONAL‑f‑terapi.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

GONAL‑f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings‑ eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL‑f.

Amning

GONAL‑f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

GONAL‑f förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om milt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Behandling av kvinnor

*Immunsystemet*

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

*Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: Huvudvärk

*Blodkärl*

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

*Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Magtarmkanalen*

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

*Immunsystemet*

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

*Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Hud och subkutan vävnad*

Vanliga: Akne

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

*Undersökningar*

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Effekten av en överdosering av GONAL‑f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC‑kod: G03GA05

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med GONAL‑f att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH‑bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r‑hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL‑f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har GONAL‑f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL‑f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

|  | GONAL‑f (n = 130) | urinextraherat FSH  (n = 116) |
| --- | --- | --- |
| Antal tillvaratagna oocyter | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Antal dagar som krävdes med FSH‑stimulering | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behov att öka dosen (%) | 56,2 | 85,3 |

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant (p< 0,05) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH‑brist induceras spermatogenesen genom administrering av GONAL‑f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Steady state volym är ca 10 l och total clearance 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa‑dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3‑faldigtefter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3‑4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH‑nivåer.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

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

En enkel subkutan injektion av 0,9 % bensylalkohollösning eller formuleringen beredd med 0,9 % bensylalkohollösning resulterade hos kaniner i en lätt blödning och subakut inflammation medan en enkel intramuskulär injektion resulterade i milda inflammatoriska och degenerativa förändringar.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL‑f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*<GONAL-f 75 IU>*

Pulver

Sackaros

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Metionin

Polysorbat 20

Fosforsyra, koncentrerad

Natriumhydroxid

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

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

Pulver

Sackaros

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Fosforsyra, koncentrerad

Natriumhydroxid

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

Bensylalkohol

**6.2 Inkompatibiliteter**

*<GONAL-f 75 IU>*

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

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

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

**6.3 Hållbarhet**

*<GONAL-f 75 IU>*

3 år.

För engångsanvändning. Öppnad och beredd lösning används omedelbart.

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

2 år.

Den beredda lösningen är hållbar i 28 dagar vid högst 25 °C.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

*<GONAL-f 75 IU>*

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*<GONAL-f 75 IU>*

GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I‑glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip‑off funktion. Vätskan (1 ml) är förpackad i 1 ml förfyllda sprutor (typ I‑glas) med gummipropp.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar om 1, 5 eller 10 injektionsflaskor med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I‑glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip‑off funktion. Vätskan är förpackad i 2 ml förfyllda sprutor (typ I‑glas) med en gummipropp. Administreringssprutor av polypropylen, med en fast nål av rostfritt stål, medföljer också.

Läkemedlet tillhandahålls som 1 injektionsflaska med pulver tillsammans med 1 förfylld spruta med vätska för beredning samt 15‑engångssprutor för administrering, graderade i FSH‑enheter.

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I‑glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip‑off funktion. Vätskan är förpackad i 1 ml förfyllda sprutor (typ I‑glas) med en gummipropp. Administreringssprutor av polypropylen, med en fast nål av rostfritt stål, medföljer också.

Läkemedlet tillhandahålls som 1 injektionsflaska med pulver tillsammans med 1 förfylld spruta med vätska för beredning samt 6 engångssprutor för administrering, graderade i FSH‑enheter.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

*<GONAL-f 75 IU>*

Enbart för engångsanvändning.

GONAL‑f ska beredas med vätskan före användning (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska” i bipacksedeln).

GONAL‑f kan beredas tillsammans med lutropin alfa och administreras i samma injektion. Vid dessa tillfällen ska lutropin alfa beredas först och sen användas för beredning av GONAL‑f‑pulvret.

Studier har visat att samtidig administrering med lutropin alfa inte signifikant påverkar de aktiva substansernas aktivitet, stabilitet eller farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper.

*<GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml pulver ska beredas med 2 ml av den medföljande vätskan före användning.

GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml pulver ska inte beredas tillsammans med någon annan GONAL‑f‑produkt.

Den med vätska förfyllda sprutan ska endast användas för upplösning av pulvret och därefter hanteras som avfall enligt gällande anvisningar. En uppsättning med sprutor för administrering, graderade i FSH‑enheter, tillhandahålls i GONAL‑f flerdosförpackningen. Alternativt kan en 1 ml spruta med fast nål för subkutan injektion användas (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska” i bipacksedeln).

*<GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver ska beredas med 1 ml av den medföljande vätskan före användning.

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte beredas tillsammans med någon annan GONAL‑f‑produkt.

Den med vätska förfyllda sprutan ska endast användas för upplösning av pulvret och därefter hanteras som avfall enligt gällande anvisningar. En uppsättning med sprutor för administrering, graderade i FSH‑enheter, tillhandahålls i GONAL‑f flerdosförpackningen. Alternativt kan en 1 ml spruta med fast nål för subkutan injektion användas (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska” i bipacksedeln).

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*<GONAL-f 75 IU>*

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*<GONAL-f 1050 IU>*

EU/1/95/001/021

*<GONAL-f 450 IU>*

EU/1/95/001/031

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml , injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml , injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje ml av lösningen innehåller 600 IE follitropin alfa\*(motsvarande 44 mikrogram).

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) i 0,25 ml.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) i 0,5 ml.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) i 0,75 ml.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) i 1,5 ml.

\*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r‑hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA‑teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7‑7,3.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Hos vuxna kvinnor

* Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
* Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*‑fertilisering (IVF), gametöverföring till äggledare och zygotöverföring till äggledare.
* GONAL‑f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) rekommenderas för stimulering av follikelutvecklingen hos kvinnor med uttalad LH och FSH brist. I kliniska studier definierades dessa patienter som de vars endogena serumnivåer av LH var < 1,2 IE/l.

Hos vuxna män

* GONAL‑f är avsett för stimulering av spermatogenesen hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

**4.2** **Dosering och administreringssätt**

Behandling med GONAL‑f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Dosrekommendationerna för GONAL‑f är desamma som för urinextraherat FSH. Klinisk bedömning av GONAL‑f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll inte bör avvika från dem som för närvarande används för läkemedel med urinextraherat FSH. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Jämförande kliniska studier har visat att patienter i genomsnitt kräver en lägre kumulativ dos och kortare behandlingstid med GONAL‑f jämfört med urinextraherat FSH. Därför anses det lämpligt att ge en lägre total dos av GONAL‑f än vad som i allmänhet är praxis för urinextraherat FSH, inte enbart för att optimera follikelutvecklingen utan även för att minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Se avsnitt 5.1.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos‑ och flerdosberedningen av GONAL‑f..

*Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)*

GONAL‑f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

En vanlig dosregim börjar med 75‑150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjs doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall. Behandlingen bör anpassas till den individuella patientens respons genom mätning av follikelstorlek med ultraljud och/eller östrogensekretion. Maximal daglig dos är vanligtvis inte högre än 225 IE FSH. Om adekvat respons uteblir efter 4 veckors behandling, ska cykeln överges och kvinnan genomgå ytterligare bedömning varefter behandlingen eventuellt påbörjas igen med en högre begynnelsedos än i föregående cykel.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r‑hCG) eller 5 000 IE hCG eller maximalt 10 000 IE hCG 24‑48 timmar efter den sista GONAL‑f‑injektionen. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG‑injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination (IUI) utföras.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

*Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro‑fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknik*

Vanlig dosering för multipel follikelutveckling är 150‑225 IE GONAL‑f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen. Behandlingen fortsätter med en dos avpassad till patientens svar, vanligtvis inte högre än 450 IE/dag, tills adekvat follikelutveckling är uppnådd (kontrolleras genom östrogenbestämning i serum och/eller ultraljudsundersökning). Adekvat follikelutveckling uppnås vanligtvis i genomsnitt på tionde behandlingsdagen (intervall 5‑20 dagar).

En injektion på 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG administreras 24‑48 timmar efter den sista GONAL‑f‑injektionen för att inducera follikelmognad.

Nedreglering med en GnRH‑agonist eller ‑antagonist är nu vanligt för att undertrycka den endogena LH‑peaken och för att kontrollera LH‑nivåerna. GONAL‑f sätts vanligtvis in ca 2 veckor efter att agonistbehandlingen påbörjats. Bägge behandlingar fortsätter tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts. Efter två veckor med agonistbehandling kan man till exempel administrera 150‑225 IE GONAL‑f de första 7 dagarna. Därefter justeras dosen efter ovariesvaret.

Erfarenheten med IVF visar att frekvensen för lyckat resultat vanligtvis är stabilt under de fyra första försöken och sedan gradvis minskar.

*Anovulatoriska kvinnor med uttalad LH‑ och FSH‑brist*

Behandling med GONAL‑f i kombination med lutropin alfa, av kvinnor med brist på LH och FSH (hypogonadotrop hypogonadism), har som mål att utveckla en mogen Graafsk follikel, från vilket ägget kommer att frisättas efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL‑f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Eftersom dessa patienter är amenorroiska och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75‑150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5‑75 IE med 7‑14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r‑hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24‑48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL‑f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha coitus på dagen för hCG‑injektionen och påföljande dag. Alternativt kan IUI utföras.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH‑dos som är lägre än i den föregående cykeln.

*Män med hypogonadotrop hypogonadism*

GONAL‑f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

*Äldre*

Det finns ingen relevant användning av GONAL‑f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL‑f för äldre patienter har inte fastställts.

*Patienter med nedsatt njur‑ eller leverfunktion*

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL‑f för patienter med nedsatt njur‑ eller leverfunktion har inte fastställts.

*Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av GONAL‑f för en pediatrisk population.

Administreringssätt

GONAL‑f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL‑f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL‑f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL‑f förfylld injektionspenna med flerdoscylinderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och ”Bruksanvisning”.

**4.3 Kontraindikationer**

* överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
* tumörer i hypotalamus eller hypofysen
* ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte beror på polycystiskt ovariellt syndrom
* gynekologiska blödningar av okänd etiologi
* ovarie‑, livmoder‑ eller bröstcancer

GONAL‑f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

* primär ovariell dysfunktion
* missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
* fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
* primär testikulär svikt.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL‑f är ett potent gonadotropt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig vårdpersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL‑f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH‑administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH‑svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL‑f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea‑ eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL‑f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5‑75 IE med 7‑14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL‑f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL‑f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

*Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)*

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssterioderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokoncentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar polycystiskt ovariellt syndrom, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol (t.ex. > 900 pg/ml eller > 3 300 pmol/liter vid anovulation; > 3 000 pg/ml eller > 11 000 pmol/liter vid ART) och stort antal ovarialfolliklar under utveckling (t.ex. > 3 folliklar på ≥ 14 mm i diameter vid anovulation; ≥ 20 folliklar på ≥ 12 mm i diameter vid ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL‑f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, såsom serumnivå av estradiol > 5 500 pg/ml eller > 20 200 pmol/liter och/eller ≥ 40 folliklar totalt, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG‑administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

*Flerbördsgraviditet*

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödsel innan behandling påbörjas.

*Graviditetsförlust*

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

*Ektopisk graviditet*

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

*Tumörer i reproduktionssystemet*

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

*Medfödda missbildningar*

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

*Tromboemboliska händelser*

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH‑nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL‑f/hCG. GONAL‑f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL‑f innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Behandling med GONAL‑f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH‑agonist eller ‑antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL‑f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporteras i samband med GONAL‑f‑terapi.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Graviditet

GONAL‑f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings‑ eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL‑f.

Amning

GONAL‑f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

GONAL‑f förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om milt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Behandling av kvinnor

*Immunsystemet*

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

*Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: Huvudvärk

*Blodkärl*

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

*Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Magtarmkanalen*

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

*Immunsystemet*

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

*Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

*Hud och subkutan vävnad*

Vanliga: Akne

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

*Undersökningar*

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Överdosering**

Effekten av en överdosering av GONAL‑f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC‑kod: G03GA05

Den viktigaste effekten av parenteral administrering av FSH till kvinnor är utvecklingen av mogna Graafska folliklar. Hos kvinnor med anovulation är syftet med behandling med GONAL‑f att utveckla en enda mogen Graafsk follikel från vilken ägget frigörs efter administrering av hCG.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH‑bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r‑hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL‑f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden.

Vid ART har GONAL‑f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL‑f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

|  | GONAL‑f (n = 130) | urinextraherat FSH  (n = 116) |
| --- | --- | --- |
| Antal tillvaratagna oocyter | 11,0 ± 5,9 | 8,8 ± 4,8 |
| Antal dagar som krävdes med FSH‑stimulering | 11,7 ± 1,9 | 14,5 ± 3,3 |
| Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller) | 27,6 ± 10,2 | 40,7 ± 13,6 |
| Behov att öka dosen (%) | 56,2 | 85,3 |

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant (p< 0,05) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH‑brist induceras spermatogenesen genom administrering av GONAL‑f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på ca ett dygn. Steady state volym är ca 10 l och total clearance 0,6 l/timme. 1/8 av follitropin alfa‑dosen utsöndras i urinen.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten ca 70 %. Follitropin alfa ackumuleras 3‑faldigtefter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3‑4 dagar. Hos kvinnor med nedreglerad gonadotropinsekretion har det visat sig att follitropin alfa effektivt stimulerar follikelutveckling och steroidogenes, trots omätbara LH‑nivåer.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL‑f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Poloxamer 188

Sackaros

Metionin

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

m‑kresol

Fosforsyra, koncentrerad

Natriumhydroxid

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C‑8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet tas ut från kylskåpet och förvaras i 3 månader vid högst 25 °C utan att förvaras i kylskåp igen. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning under användning, se avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

0,25 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I‑glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 4 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

0,5 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I‑glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 8 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

0,75 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I‑glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 12 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

*<GONAL-f 900 IU– PEN>*

1,5 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I‑glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 20 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Se ”Bruksanvisning”.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

*<GONAL-f 150 IU – PEN>*

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*<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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDANHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

# A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Merck Serono S.A.

Succursale d’Aubonne

Zone Industrielle de l’Ouriettaz

1170 Aubonne

Schweiz

eller

Merck S.L.

C/Batanes 1

28770 Tres Cantos (Madrid)

Spanien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Merck Serono S.p.A.,

Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)

70026 Modugno (BA)

Italien

# B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

# C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD–listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

# D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

* **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen*.*

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

* på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
* när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

# A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 75 IE, KARTONG MED 1, 5, 10 INJEKTIONSFLASKOR OCH 1, 5, 10 FÖRFYLLDA SPRUTOR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa motsvarande 75 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 75 IE.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.

Vätska för injektionsvätskor, lösning: vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 1 ml vätska

5 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med 1 ml vätska

10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor med 1 ml vätska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Överbliven lösning kastas.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/025 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med vätska

EU/1/95/001/026 5 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning

5 förfyllda sprutor med vätska

EU/1/95/001/027 10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning

10 förfyllda sprutor med vätska

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

Vätskans lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 75 ie

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 75 IE, ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 75 IE,pulver till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

75 IE

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 75 IE, ETIKETT PÅ FÖRFYLLD SPRUTA MED VÄTSKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska till pulver för GONAL‑f injektionsvätska, lösning

vatten för injektionsvätskor

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml/förfylld spruta

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 1050 IE/1,75 ML, KARTONG MED 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 FÖRFYLLD SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 87 mikrogram follitropin alfa motsvarande 1 200 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 600 IE.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.

Vätska till injektionsvätska, lösning: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 2 ml vätska

15 engångssprutor för administrering graderade i FSH‑enheter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För flera injektioner.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Den förfyllda sprutan med vätska ska endast användas för beredning.

Den beredda injektionsflaskan ska endast användas av en patient.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Överbliven lösning kastas efter 28 dagar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/021 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med vätska

15 engångssprutor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

Vätskans lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 1050 ie

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml, ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml, pulver till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BEREDNINGSDAG**

Datum

**5. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**6. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 200 IE/injektionsflaska

**7. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 1050 IE/1,75 ML, ETIKETT PÅ FÖRFYLLD SPRUTA MED VÄTSKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska för användning med GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml

vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 ml/förfylld spruta

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML, KARTONG MED 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 FÖRFYLLD SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 44 mikrogram follitropin alfa motsvarande 600 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 600 IE.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.

Vätska till injektionsvätska, lösning: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med 1 ml vätska

6 engångssprutor för administrering graderade i FSH‑enheter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För flera injektioner.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Den förfyllda sprutan med vätska ska endast användas för beredning.

Den beredda injektionsflaskan ska endast användas av en patient.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Överbliven lösning kastas efter 28 dagar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/031 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta med vätska

6 engångssprutor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

Vätskans lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 450 ie

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml,pulver till injektionsvätska, lösning

follitropin alfa

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BEREDNINGSDAG**

Datum

**5. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**6. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

600 IE/injektionsflaska

**7. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML, ETIKETT PÅ FÖRFYLLD SPRUTA MED VÄTSKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska för användning med GONAL‑f 450 IE/0,75 ml

vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml/förfylld spruta

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 150 IE follitropin alfa, motsvarande 11 mikrogram per 0,25 ml.

Follitropin alfa 600 IE/ml (motsvarande 44 mikrogram/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

1 flerdos förfylld injektionspenna

4 injektionsnålar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp och måste sedan kastas. Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/000 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

4 nålar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 150 ie/0,25 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN**

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP**

*En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.*



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ml injektionspenna, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 150 IE/0,25 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

Subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

150 IE/0,25 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 300 IE follitropin alfa, motsvarande 22 mikrogram per 0,5 ml.

Follitropin alfa 600 IE/ml (motsvarande 44 mikrogram/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

1 flerdos förfylld injektionspenna

8 injektionsnålar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp och måste sedan kastas. Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/033 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

8 nålar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 300 ie/0,5 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN**

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP**

*En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.*



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ml injektionspenna, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 300 IE/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

Subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

300 IE/0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 450 IE follitropin alfa, motsvarande 33 mikrogram per 0,75 ml.

Follitropin alfa 600 IE/ml (motsvarande 44 mikrogram/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

1 flerdos förfylld injektionspenna

12 injektionsnålar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp och måste sedan kastas. Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/034 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

12 nålar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 450 ie/0,75 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP**

*En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.*



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ml injektionspenna, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

Subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

450 IE/0,75 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 900 IE follitropin alfa, motsvarande 66 mikrogram per 1,5 ml.

Follitropin alfa 600 IE/ml (motsvarande 44 mikrogram/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

1 flerdos förfylld injektionspenna

20 injektionsnålar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN‑ OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn‑ och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp och måste sedan kastas. Efter öppnandet kan läkemedlet förvaras i maximalt 28 dagar vid högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/001/035 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

20 nålar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. information i Punktskrift**

gonal‑f 900 ie/1,5 ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN**

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP**

*En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.*



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ml injektionspenna, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

GONAL‑f 900 IE/1,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

follitropin alfa

Subkutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

900 IE/1,5 ml

**6. ÖVRIGT**

# B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till användaren**

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

**GONAL‑f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

follitropin alfa

*<GONAL-f 1050 IU>*

**GONAL‑f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

follitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU>*

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

* Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
* Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
* Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
* Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad GONAL‑f är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL‑f

3. Hur du använder GONAL‑f

4. Eventuella biverkningar

5. Hur GONAL‑f ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska

**1. Vad GONAL‑f är och vad det används för**

**Vad GONAL‑f är**

GONAL‑f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av ”follikelstimulerande hormon” (FSH), som tillhör hormonfamiljen ”gonadotropiner”. Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

**Vad GONAL‑f används för**

**Hos vuxna kvinnor** används GONAL‑f:

* för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas ”klomifencitrat”.
* tillsammans med ett annat läkemedel som kallas ”lutropin alfa” (”luteiniserande hormon” eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning på grund av att deras kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
* för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom ”*in vitro‑*fertilisering”, ”gametöverföring till äggledare” eller ”zygotöverföring till äggledare”.

**Hos vuxna män** används GONAL‑f:

* tillsammans med ett annat läkemedel som kallas ”humant koriongonadotropin ” (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

**2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL‑f**

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL‑f:

* om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
* om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
* om du är **kvinna**:
* med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
* med oförklarlig vaginal blödning
* med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
* med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
* om du är **man**:
* med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL‑f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriner som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

* din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
* om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL‑f‑behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL‑f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt (”flerbördsgraviditet”, oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL‑f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL‑f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL‑f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL‑f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn

GONAL‑f är inte avsett för användning till barn.

Andra läkemedel och GONAL‑f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

* Om du använder GONAL‑f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
* Om du använder GONAL‑f samtidigt som en agonist eller antagonist till ”gonadotropinfrisättande hormon” (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL‑f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL‑f om du är gravid eller ammar.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

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

**GONAL‑f innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

**GONAL‑f innehåller natrium och bensylalkohol**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

**3. Hur du använder GONAL‑f**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

**Användning av detta läkemedel**

* GONAL‑f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). *Additionally <GONAL-f 1050 IU> + <GONAL-f 450 IU>* Den beredda lösningen kan användas för flera injektioner.
* Den första injektionen av GONAL‑f ska ges under överinseende av din läkare.
* Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur du injicerar GONAL‑f innan du kan injicera själv.
* Om du ger GONAL‑f till dig själv, läs noga igenom och följ instruktionerna i slutet av denna bipacksedel under rubriken ”Hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska”.

**Hur mycket du ska använda**

*<GONAL-f 75 IU-pre-filled syringe>*

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

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

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE), och återspeglar graderingen på administreringssprutorna som medföljer förpackningen.

Om du använder andra sprutor med gradering i milliliter (ml) i stället för IE, kan du använda följande tabell för att ta reda på hur stor volym i ml som ska injiceras:

|  |  |
| --- | --- |
| Dos som ska injiceras (IE) | Volym som ska injiceras (ml) |
| 75 | 0,13 |
| 150 | 0,25 |
| 225 | 0,38 |
| 300 | 0,50 |
| 375 | 0,63 |
| 450 | 0,75 |

**Kvinnor**

**Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer**

* GONAL‑f ges vanligtvis varje dag.
* Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL‑f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
* Vanlig startdos av GONAL‑f är 75 till 150 IE varje dag.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
* Högsta dagliga dos av GONAL‑f är vanligtvis inte högre än 225 IE.
* När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA‑teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL‑f.Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG‑injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar efter 4 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL‑f avbrytas. I följande behandlingscykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL‑f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL‑f än tidigare.

**Om du inte har ägglossning, inte har några menstruationer och har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH‑ och LH‑hormoner**

* Vanlig startdos av GONAL‑f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
* Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
* När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA‑teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL‑f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG‑injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering ske genom att sperma förs in i livmodern.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL‑f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL‑f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL‑f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL‑f än tidigare.

**Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning**

* Vanlig startdos av GONAL‑f är 150 till 225 IE varje dag, från dag 2 eller 3 av behandlingscykeln.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas, beroende på behandlingssvaret. Högsta dagliga dos är 450 IE.
* Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Detta tar vanligtvis omkring 10 dagar, men kan ta allt från 5 till 20 dagar. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
* När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL‑f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

I annat fall kanske din läkare först stoppar din ägglossning genom att använda en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnHR). Därefter påbörjas behandling med GONAL‑f ungefär två veckor efter att agonistbehandling startat. Därefter ges både GONAL‑f och GnRH‑agonisten tills dina folliklar utvecklas som önskat. Efter exempelvis två veckors behandling med GnRH‑agonist, ges 150 till 225 IE av GONAL‑f i 7 dagar. Sedan justeras dosen efter svaret hos dina äggstockar.

**Män**

* Vanlig dos av GONAL‑f är 150 IE tillsammans med hCG.
* Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
* Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL‑f

Effekterna av för mycket GONAL‑f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, OHSS).

Om du har glömt att använda GONAL‑f

Om du har glömt att använda GONAL‑f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Allvarliga biverkningar hos kvinnor**

* Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
* OHSS kan bli uttalat med tydligt förstorade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstkorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
* Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
* Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstkorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

**Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor**

* Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

**Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL‑f.**

**Andra biverkningar hos kvinnor**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

* Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
* Huvudvärk
* Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

* Buksmärta
* Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

* Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
* Din astma kan förvärras.

**Andra biverkningar hos män**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

* Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

* Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocele)
* Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

* Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
* Din astma kan förvärras.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur GONAL‑f ska förvaras**

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

Förvara detta läkemedel utom syn‑ och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL‑f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Läkemedlet måste ges omedelbart efter beredning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

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

Förvara detta läkemedel utom syn‑ och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C före beredning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL‑f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

När lösningen har beretts kan den förvaras i högst 28 dagar.

* Skriv på GONAL‑f injektionsflaska vilken dag du beredde lösningen.
* Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
* Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
* Använd inte GONAL‑f lösning som finns kvar i injektionsflaskan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

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

GONAL‑f ska inte administreras som en blandning med andra läkemedel i samma injektion, med undantag av lutropin alfa. Studier har visat att dessa två läkemedel kan blandas och injiceras tillsammans utan att någon av produkterna påverkas negativt.

*Additional in <GONAL-f 1050 IU>*

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver ska inte blandas med andra läkemedel i samma injektion.

GONAL‑f 1050 IE/1,75 ml pulver ska inte blandas med GONAL‑f från andra behållare i samma injektionsflaska eller spruta.

*Additional in <GONAL-f 450 IU>*

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte blandas med andra läkemedel i samma injektion.

GONAL‑f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte blandas med GONAL‑f från andra behållare i samma injektionsflaska eller spruta.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

* Den aktiva substansen är follitropin alfa.

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

* Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa.
* Efter beredning av den slutliga injektionsvätskan, innehåller varje ml lösning 75 IE (5,5 mikrogram) follitropin alfa.
* Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.
* Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* Varje injektionsflaska innehåller 1 200 IE follitropin alfa.
* Efter beredning innehåller 1,75 ml lösning 1 050 IE (77 mikrogram) follitropin alfa, vilket innebär att varje ml lösning innehåller 600 IE (44 mikrogram).
* Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.
* Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor och bensylalkohol.

*<GONAL-f 450 IU>*

* Varje injektionsflaska innehåller 600 IE follitropin alfa.
* Efter beredning innehåller 0,75 ml lösning 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa, vilket innebär att varje ml lösning innehåller 600 IE (44 mikrogram).
* Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid.
* Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor och bensylalkohol.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

* GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska som används för att bereda en injektionsvätska, lösning.
* Pulvret är en vit kaka i en injektionsflaska av glas.
* Vätskan är en klar, färglös vätska i en förfylld spruta innehållande 1 ml.
* GONAL‑f tillhandahålls i förpackningar om 1, 5, 10 injektionsflaskor med pulver och motsvarande antal förfyllda sprutor med vätska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

*<GONAL-f 1050 IU>*

* GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
* Pulvret är en vit kaka i en flerdosinjektionsflaska av glas.
* Vätskan är en klar, färglös vätska i en förfylld spruta innehållande 2 ml.
* GONAL‑f levereras i förpackningar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta med vätska samt 15 engångssprutor för administrering, graderade i internationella enheter (IE FSH).

*<GONAL-f 450 IU>*

* GONAL‑f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
* Pulvret är en vit kaka i en flerdosinjektionsflaska av glas.
* Vätskan är en klar, färglös vätska i en förfylld spruta innehållande 1 ml.
* GONAL‑f levereras i förpackningar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta med vätska samt 6 engångssprutor för administrering, graderade i internationella enheter (IE FSH).

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

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

**HUR DU BEREDER OCH ANVÄNDER GONAL‑f PULVER OCH VÄTSKA**

* Detta avsnitt talar om för dig hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska.
* Innan du börjar beredningen, läs först igenom dessa instruktioner helt.
* Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.

**1. Tvätta händerna och leta upp en ren yta**

1. Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
2. Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren köksbänk.

**2. Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:**

* 1 förfylld spruta innehållande vätskan (den klara vätskan)
* 1 injektionsflaska innehållande GONAL‑f (det vita pulvret)
* 1 nål för beredning
* 1 fin nål för injektion under huden

Medföljer inte förpackningen:

* 2 spritsuddar
* 1 avfallsbehållare för vassa föremål

**3. Beredning av lösningen**

* Tag av skyddslocket på injektionsflaskan med pulver och skyddet på den förfyllda sprutan.
* Sätt nålen för beredning på den förfyllda sprutan och injicera långsamt ner all vätska i injektionsflaskan med pulver. Rotera flaskan försiktigt, utan att ta bort sprutan. Skaka inte.
* Kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar.
* Vänd injektionsflaskan upp och ner och dra försiktigt tillbaka lösningen in i sprutan genom att dra ut kolven.
* Tag av sprutan från injektionsflaskan och lägg försiktigt ned den. Vidrör inte nålen och låt inte nålen vidröra någon yta.



(Om du har blivit ordinerad mer än en injektionsflaska av GONAL‑f, injicera lösningen långsamt ned i en annan injektionsflaska med pulver, tills du har det förskrivna antalet injektionsflaskor med pulver i lösningen. Om du har ordinerats lutropin alfa som tillägg till GONAL‑f så kan du blanda de två läkemedlen som ett alternativ till att injicera varje produkt för sig. När lutropin alfa‑pulvret är upplöst, dra då lösningen tillbaka in i sprutan och injicera den ner i injektionsflaskan med GONAL‑f. Så snart pulvret är upplöst, dras lösningen tillbaka in i sprutan. Inspektera lösningen som tidigare med avseende på partiklar och använd den inte om den inte är klar. Upp till tre behållare med pulver kan lösas i 1 ml vätska.)

**4. Göra i ordning sprutan för injektion**

* Byt till den fina nålen.
* Avlägsna eventuella luftbubblor: Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.



**5. Injicera dosen**

* Injicera omedelbart lösningen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.
* Tvätta det valda hudområdet med en spritsudd med en cirkulär rörelse.
* Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en snabb rörelse.
* Injicera under huden genom att försiktigt trycka på kolven som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Använd den tid du behöver för att injicera all lösning.
* Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en cirkulär rörelse med en spritsudd.



**6. Efter injektion**

Kassera alla använda saker: När du har avslutat injektionen, kassera omedelbart alla nålar och tomma glasbehållare på ett säkert sätt, helst i avfallsbehållaren för vassa föremål. Eventuell överflödig lösning måste kastas.

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

**HUR DU BEREDER OCH ANVÄNDER GONAL‑f PULVER OCH VÄTSKA**

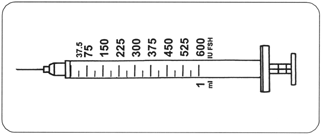
* Detta avsnitt talar om för dig hur du bereder och använder GONAL‑f pulver och vätska.
* Innan du börjar beredningen, läs först igenom dessa instruktioner helt.
* Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.

**1. Tvätta händerna och leta upp en ren yta**

* Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
* Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren köksbänk.

**2. Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:**

* 2 spritsuddar
* Den förfyllda sprutan innehållande vätskan (den klara vätskan)
* Injektionsflaskan innehållande GONAL‑f (det vita pulvret)
* En tom spruta för injektion (se bild nedan)



**3. Beredning av lösningen**

* Tag av skyddslocket på injektionsflaskan med pulver och den förfyllda sprutan.
* Tag den förfyllda sprutan, stick ner nålen i injektionsflaskan med pulver och tillsätt vätskan långsamt i injektionsflaskan innehållande pulver.
* Tag bort sprutan från injektionsflaskan och kassera den (sätt på skyddslocket för att undvika skador).
* Injektionsflaskan innehåller flera GONAL‑f‑doser. Du måste spara den flera dagar och endast dra upp den ordinerade dosen varje dag.



**4. Göra i ordning sprutan för injektion**

* Rotera försiktigt injektionsflaskan med GONAL‑f som beretts i steg 3. Skaka inte. Kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar.
* Tag sprutan för injektion och fyll den med luft genom att dra ut kolven till rätt dos i internationella enheter (IE FSH).
* Stick in nålen i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ner. Injicera luften i injektionsflaskan.
* Dra upp den föreskrivna dosen GONAL‑f i sprutan för administrering genom att dra ut kolven tills den når rätt dos i IE FSH.



**5. Avlägsna eventuella luftbubblor**

* Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.



**6. Injicera dosen**

* Injicera omedelbart lösningen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.
* Tvätta det valda hudområdet med en spritsudd med en cirkulär rörelse.
* Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en snabb rörelse.
* Injicera under huden genom att försiktigt trycka på kolven som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Använd den tid du behöver för att injicera *all* lösning.
* Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en cirkulär rörelse med en spritsudd.



**7. Efter injektionen**

* När du har avslutat injektionen, kassera då de använda sprutorna i den avfallsbehållare som har tillhandahållits.
* Förvara injektionsflaskan av glas med den beredda lösningen på ett säkert ställe. Du kan behöva den igen. Den beredda lösningen ska endast användas av dig och får inte ges till andra patienter.
* För ytterligare injektioner av den beredda GONAL‑f‑lösningen, upprepa steg 4–7.

**Bipacksedel: Information till användaren**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL‑f 150 IE/0,25 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna**

follitropin alfa

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

**GONAL‑f 300 IE/0,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna**

follitropin alfa

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**GONAL‑f 450 IE/0,75 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna**

follitropin alfa

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**GONAL‑f 900 IE/1,5 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna**

follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

* Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
* Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
* Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
* Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad GONAL‑f är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL‑f

3. Hur du använder GONAL‑f

4. Eventuella biverkningar

5. Hur GONAL‑f ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Bruksanvisning

**1. Vad GONAL‑f är och vad det används för**

**Vad GONAL‑f är**

GONAL‑f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av ”follikelstimulerande hormon” (FSH), som tillhör hormonfamiljen ”gonadotropiner”. Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

**Vad GONAL‑f används för**

**Hos vuxna kvinnor** används GONAL‑f:

* för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas ”klomifencitrat”.
* tillsammans med ett annat läkemedel som kallas ”lutropin alfa” (”luteiniserande hormon” eller LH) för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning på grund av att deras kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
* för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom ”*in vitro‑*fertilisering”, ”gametöverföring till äggledare” eller ”zygotöverföring till äggledare”.

**Hos vuxna män** används GONAL‑f:

* tillsammans med ett annat läkemedel som kallas ”humant koriongonadotropin ” (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

**2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL‑f**

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL‑f:

* om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
* om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
* om du är **kvinna**:
* med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
* med oförklarlig vaginal blödning
* med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
* med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
* om du är **man**:
* med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL‑f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriner som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

* din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
* om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL‑f‑behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL‑f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt (”flerbördsgraviditet”, oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL‑f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL‑f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL‑f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL‑f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn

GONAL‑f är inte avsett för användning till barn.

Andra läkemedel och GONAL‑f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

* Om du använder GONAL‑f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
* Om du använder GONAL‑f samtidigt som en agonist eller antagonist till ”gonadotropinfrisättande hormon” (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL‑f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL‑f om du är gravid eller ammar.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

**GONAL‑f innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

**3. Hur du använder GONAL‑f**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

**Användning av detta läkemedel**

* GONAL‑f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Den förfyllda injektionspennan kan användas för flera injektioner.
* Den första injektionen av GONAL‑f ska ges under överinseende av din läkare.
* Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder GONAL‑f förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
* Om du ger GONAL‑f till dig själv, läs noga igenom och följ ”Bruksanvisning”.

**Hur mycket du ska använda**

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

**Kvinnor**

**Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer**

* GONAL‑f ges vanligtvis varje dag.
* Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL‑f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
* Vanlig startdos av GONAL‑f är 75 till 150 IE varje dag.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
* Högsta dagliga dos av GONAL‑f är vanligtvis inte högre än 225 IE.
* När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA‑teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL‑f.Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG‑injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar efter 4 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL‑f avbrytas. I följande behandlingscykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL‑f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL‑f än tidigare.

**Om du inte har ägglossning, inte har några menstruationer och har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH‑ och LH‑hormoner**

* Vanlig startdos av GONAL‑f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
* Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
* När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA‑teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL‑f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG‑injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering ske genom att sperma förs in i livmodern.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL‑f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL‑f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL‑f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, OHSS). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL‑f än tidigare.

**Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning**

* Vanlig startdos av GONAL‑f är 150 till 225 IE varje dag, från dag 2 eller 3 av behandlingscykeln.
* Dosen av GONAL‑f kan ökas, beroende på behandlingssvaret. Högsta dagliga dos är 450 IE.
* Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Detta tar vanligtvis omkring 10 dagar, men kan ta allt från 5 till 20 dagar. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
* När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r‑hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL‑f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

I annat fall kanske din läkare först stoppar din ägglossning genom att använda en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnHR). Därefter påbörjas behandling med GONAL‑f ungefär två veckor efter att agonistbehandling startat. Därefter ges både GONAL‑f och GnRH‑agonisten tills dina folliklar utvecklas som önskat. Efter exempelvis två veckors behandling med GnRH‑agonist, ges 150 till 225 IE av GONAL‑f i 7 dagar. Sedan justeras dosen efter svaret hos dina äggstockar.

**Män**

* Vanlig dos av GONAL‑f är 150 IE tillsammans med hCG.
* Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
* Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL‑f

Effekterna av för mycket GONAL‑f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, OHSS).

Om du har glömt att använda GONAL‑f

Om du har glömt att använda GONAL‑f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Allvarliga biverkningar hos kvinnor**

* Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)” Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
* OHSS kan bli uttalat med tydligt förstorade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstkorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
* Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
* Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstkorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

**Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor**

* Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

**Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL‑f.**

**Andra biverkningar hos kvinnor**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

* Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
* Huvudvärk
* Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

* Buksmärta
* Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

* Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
* Din astma kan förvärras.

**Andra biverkningar hos män**

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

* Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

* Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocele)
* Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

* Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
* Din astma kan förvärras.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur GONAL‑f ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn‑ och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullens, kassettens, etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C‑8 °C). Får ej frysas.

Produkten kan inom hållbarhetstiden förvaras vid högst 25 °C i upp till 3 månader utan att förvaras i kylskåp igen och måste kastas om den inte har använts efter 3 månader.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL‑f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Skriv första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan med GONAL‑f. För detta ändamål medföljer en klisterlapp i ”Bruksanvisning”.

* Efter öppnande kan injektionspennan förvaras i högst 28 dagar utanför kylskåp (vid högst 25°C).
* Använd inte läkemedel som finns kvar i den förfyllda injektionspennan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

* Den aktiva substansen är follitropin alfa.

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* Det finns 600 IE (44 mikrogram) follitropin alfa i varje milliliter vätska. Varje förfylld injektionspenna med flerdoscylinderampull, kassett, innehåller 150 IE (11 mikrogram) i 0,25 ml.
* Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* Det finns 600 IE (44 mikrogram) follitropin alfa i varje milliliter vätska. Varje förfylld injektionspenna med flerdoscylinderampull, kassett, innehåller 300 IE (22 mikrogram) i 0,5 ml.
* Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

*<GONAL-f 450 IU – PEN >*

* Det finns 600 IE (44 mikrogram) follitropin alfa i varje milliliter vätska. Varje förfylld injektionspenna med flerdoscylinderampull, kassett innehåller 450 IE (33 mikrogram) i 0,75 ml.
* Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m‑kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

*<GONAL-f 900 IU – PEN >*

* Det finns 600 IE (44 mikrogram) follitropin alfa i varje milliliter vätska. Varje förfylld injektionspenna med flerdoscylinderampull, kassett, innehåller 900 IE (66 mikrogram) i 1,5 ml.
* Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra, natriumhydroxid och vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

* GONAL‑f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
* Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 4 engångsnålar.

*<GONAL-f 300 IU – PEN>*

* GONAL‑f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
* Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 8 engångsnålar.

*<GONAL-f 450 IU – PEN>*

* GONAL‑f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
* Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 12 engångsnålar.

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

* GONAL‑f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
* Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 20 engångsnålar.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Bruksanvisning**

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**GONAL-f FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA 150 IE/0,25 ml**

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**GONAL‑f FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA 300 IE/0,5 ml**

*<GONAL-f 450 IU– PEN>*

**GONAL‑f FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA 450 IE/0,75 ml**

*<GONAL-f 900 IU – PEN>*

**GONAL‑f FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA 900 IE/1,5 ml**

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Follitropin alfa

**Innehåll**

1. Hur du använder GONAL‑f förfylld injektionspenna

2. Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL‑f förfylld injektionspenna

3. Innan du börjar använda din GONAL‑f förfyllda injektionspenna

4. Göra i ordning din GONAL‑f förfyllda injektionspenna för injektion

5. Ställa in dosen som läkaren har ordinerat

6. Injicera dosen

7. Efter injektionen

8. Behandlingsdagbok för GONAL‑f förfylld injektionspenna (se sista sidan)

Varning! Läs igenom den här bruksanvisningen innan du använder GONAL‑f förfylld injektionspenna. Följ anvisningarna exakt eftersom de kan skilja sig från dina tidigare erfarenheter av injektioner.

1. Hur du använder GONAL‑f förfylld injektionspenna

* Dela inte injektionspennan med någon annan. Injektionspennan är endast avsedd för subkutan injektion.
* Siffrorna i **doseringsfönstret** anger internationella enheter (IE). Din läkare har talat om för dig hur många IE du ska injicera varje dag.
* De siffror som visas i **doseringsfönstret** hjälper dig att:

|  |  |
| --- | --- |
| a. Ställa in ordinerad dos. |  |
| b. Bekräfta att du har gett en fullständig injektion. |  |
| c**.** Läsa av kvarvarande dos som ska injiceras med en andra injektionspenna. |  |

* Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag. Exempel: 
* Läkaren/apotekspersonalen kommer att tala om hur många injektionspennor du behöver för att avsluta behandlingen.

2. Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

På sista sidan finns en behandlingsdagbok.

Använd behandlingsdagboken för att anteckna hur många IE du använder varje gång.

* Anteckna behandlingsdag (1), datum (2) och tid (3) för injektionen.
* På den första raden i tabellen står redan volymen på din penna (4).
* Anteckna din ordinerade dos i kolumnen ”Ordinerad dos” (5).
* Kontrollera att du har ställt in rätt dos före injektionen (6).
* Efter injektionen ska du läsa av den siffra som visas i **doseringsfönstret**.
* Kontrollera att du har fått en fullständig injektion (7) eller anteckna den siffra som visas i **doseringsfönstret** om den inte är ”0” (8).
* Vid behov ska du ge dig själv en injektion med en andra injektionspenna. Ställ in den kvarvarande dos som är angiven i kolumn ”Mängd som visas efter injektion” (8).
* Anteckna kvarvarande dos i kolumnen ”**Mängd att injicera**” på nästa rad (6).

OBS!

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

*Om du använder behandlingsdagboken för att anteckna daglig(a) injektion(er) kan du varje dag kontrollera att du har fått den fullständiga ordinerade dosen.*

Ett exempel på en behandlingsdagbok:

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid-punkt** | **4**  **Injektionspenna volym**  150 **IE/**0,25 **ml** | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
| *#1* | *10/06* | 07:00 | 150 IE | *100* | *100* | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *#2* | *11/06* | 07:00 | 150 IE | *100* | *100* | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd .*50*  med ny injektionspenna |
| *#2* | *11/06/* | 07:00 | 150 IE | *N/A* | ***50*** | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ….. med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid-**  **punkt** | **4**  **injektionspenna volym**  300 **IE/**0,5 **ml** | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
| *1* | *10/06* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *2* | *11/06* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06/* | 07:00 | 300 IE | *125* | *125* | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd .***75***..med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06* | 07:00 | 300 IE | *N/A* | ***75*** | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid-**  **punkt** | **4**  **injektionspenna volym**  450 **IE/**0,75 **ml** | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
| *1* | *10/06* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *2* | *11/06* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | om “0”,,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06/* | 07:00 | 450 IE | *175* | *175* | om “0”,,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd .***75***..med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06* | 07:00 | 450 IE | *N/A* | ***75*** | om “0”",  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid-**  **punkt** | **4**  **injektionspenna volym**  900 **IE/**1,5 **ml** | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
| *1* | *10/06* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *2* | *11/06* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | om “0”,,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06/* | 07:00 | 900 IE | *350* | *350* | om “0”,,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd .***150***..med ny injektionspenna |
| *3* | *12/06* | 07:00 | 900 IE | *N/A* | ***150*** | om “0”",  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

**Anm:** Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 150 IE är 150 IE, den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 300 IE är 300 IE; den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 450 IE är 450 IE; den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 900 IE är 450 IE.

3. Innan du börjar använda din GONAL‑f förfyllda injektionspenna



* Tvätta händerna med tvål och vatten.
* Hitta en ren och **plan yta**.
* Kontrollera **utgångsdatum** på injektionspennans etikett.
* Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. Dosinställningsknapp | 5. Gängad nålanslutning | 9. Inre nålskydd |
| 2. **Doseringsfönster** | 6. Skydd till injektionspenna | 10. Yttre nålskydd |
| 3. Kolv | 7. Avdragbar förslutning | 11. Spritsuddar |
| 4. Behållare | 8. Avtagbar nål | 12. Behållare för vassa föremål |

4. Göra i ordning din GONAL‑f förfyllda injektionspenna för injektion

**4.1 Ta av skyddet till injektionspennan.**

**4.2 Kontrollera att doseringsfönstret är inställt på ”0”.**



**4.3 Förbereda nålen för injektion**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * Ta fram en ny nål – använd bara de medföljande ”engångsnålarna”. * Håll stadigt i det yttre nålskyddet. * Kontrollera att den avdragbara förseglingen på det yttre nålskyddet inte är skadad eller sitter löst. | Exempel på en bra försegling | Exempel på en dålig försegling |
| * Ta av den avdragbara förseglingen. |  |  |

OBS!

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

*Om den avdragbara förseglingen är skadad eller sitter löst, använd inte nålen. Kasta den i en behållare för vassa föremål. Ta fram en ny nål.*

**4.4. Ansluta nålen**

* Skruva fast den gängade spetsen på GONAL‑f förfylld injektionspenna på det yttre nålskyddet tills du känner ett lätt motstånd.

**Varning:** Dra inte åt nålen för hårt. Nålen kan vara svår att ta bort efter injektionen.

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| * Ta bort det yttre nålskyddet genom att dra i det försiktigt. **Lägg det åt sidan för senare användning.** * Håll GONAL‑f förfylld injektionspenna med nålen pekande uppåt. * Ta försiktigt bort det gröna inre skyddet och kasta det. |  |

**4.5. Titta noga på nålspetsen efter en liten droppe/små droppar vätska**

|  |  |
| --- | --- |
| * Om du ser en liten droppe/små droppar vätska gå vidare till **Avsnitt 5: Ställa in dosen som läkaren har ordinerat.**   **Varning!** Kontrollera **BARA** om det finns en droppe/droppar **FÖRSTA GÅNGEN** du använder en ny GONAL‑f förfylld injektionspenna för att ta bort luft från systemet. |  |

OBS!

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

*Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära nålspetsen* ***första gången*** *du använder en ny injektionspenna måste du följa stegen på nästa sida.*

**Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära spetsen första gången du använder en ny injektionspenna:**



1. Vrid försiktigt dosinställningsknappen medurs tills det **står 25** i doseringsfönstret. Du kan vrida dosinställningsknappen bakåt om du vrider den förbi 25.



2. Håll injektionspennan med nålen pekande uppåt.

3. Knacka försiktigt på behållaren.

4. Tryck in dosinställningsknappen **så långt det går**. En liten droppe vätska syns på nålspetsen.

5. Kontrollera att det står “0” i doseringsfönstret.

6. Gå vidare till **Avsnitt 5: Ställa in dosen som läkaren har ordinerat**.

5. Ställa in dosen som läkaren har ordinerat

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

**5.1.** GONAL‑f injektionspenna innehåller 150 IE follitropin alfa.

* Den **maximala singeldosinställningen** för injektionspennan 150 IE **är** **150 IE**. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

**5.1** GONAL‑f injektionspenna innehåller 300 IE follitropin alfa.

* Den **maximala singeldosinställningen** för injektionspennan 300 IE **är 300 IE**. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

**5.1** GONAL‑f injektionspenna innehåller 450 IE follitropin alfa.

* Den **maximala singeldosinställningen** för injektionspennan 450 IE **är 450 IE**. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

**5.1** GONAL‑f injektionspenna innehåller 900 IE follitropin alfa.

* Den **maximala singeldosinställningen** för injektionspennan 900 IE **är 450 IE**. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

**5.2** **Vrid dosinställningsknappen tills din dos visas i doseringsfönstret.**

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| * Vrid dosinställningsknappen **framåt** för att öka | * Vrid dosinställningsknappen **bakåt** till rätt dos |

**5.3** Ställ in den dos din läkare ordinerat dig (i exemplet som visas i figuren är det 50 IE).



**Varning!** Kontrollera att din **fullständiga ordinerade dos** visas i doseringsfönstret innan du går vidare till nästa steg.

6. Injicera dosen

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **6.1** Välj ett injektionsställe i det område där läkaren eller sjuksköterskan har sagt att du ska ge injektionen.  Välj olika injektionsområden varje dag för att minska hudirritation. | |  | Injektions­område |
| **6.2** Rengör huden genom att torka den med en spritsudd.  **6.3** Kontrollera en gång till att rätt dos visas i doseringsfönstret.  **6.4** Injicera dosen som läkaren eller sjuksköterskan visat dig. | | |  |
| * Tryck långsamt in hela nålen i huden (1). |  | | |
| * **Tryck ned dosknappen så långt det går** och håll ned den för att avsluta den fullständiga injektionen. * Håll ned dosknappen minst 5 sekunder för att säkerställa att du har injicerat hela dosen (2). Ju större dosen är, desto längre tid tar injektionen. * Den dossiffra som visas i doseringsfönstret återgår till ”0”. |  | | |
| * Efter att det har gått minst 5 sekunder, dra ut nålen ur huden samtidigt som du håller ned dosinställningsknappen (3). * Släpp dosinställningsknappen.   **Varning!** Använd alltid en ny nål för varje injektion. |  | | |

7. Efter injektionen

**7.1 Kontrollera att du har givit en fullständig injektion**

* + Kontrollera att ”0” visas i doseringsfönstret.



**Varning!**  Om en siffra som är högre än ”0” visas i **doseringsfönstret** är GONAL‑f förfylld injektionspenna tom och du har inte fått den fullständiga ordinerade dosen.

**7.2 Avsluta en delinjektion (bara vid behov)**

* Den mängd som saknas och som du måste injicera **med en ny injektionspenna** visas i **doseringsfönstret**.



* Upprepa från avsnitt 3 (”Innan du börjar använda din GONAL‑f förfyllda injektionspenna”) till och med avsnitt 4 (”Göra i ordning din GONAL‑f förfyllda injektionspenna för injektion”) med en andra injektionspenna.
* Ställ in dosen till den mängd som saknas och som du har antecknat i behandlingsdagboken eller den siffra som fortfarande visas i doseringsfönstret på din föregående injektionspenna och injicera.

**7.3 Ta bort nålen efter varje injektion**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| * Placera det yttre nålskyddet på en plan yta. * Håll GONAL‑f förfylld injektionspenna med en hand och för in nålen i det yttre nålskyddet. * Fortsätt genom att trycka nålen med nålskyddet mot en fast yta tills du hör ett klickljud (”click”). | | | |  | | |
| * Ta tag i det yttre nålskyddet och skruva loss nålen genom att **vrida moturs.**   Kasta den använda nålen på ett säkert sätt. | |  | | |  | | |
| * Återanvänd aldrig en använd nål. Dela aldrig nålar med någon annan. * Sätt tillbaka skyddet på pennan. | |  | | |

**7.4 Förvara GONAL‑f förfylld injektionspenna**

OBS!

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

Förvara aldrig injektionspennan med nålen på.

**Ta alltid bort nålen från GONAL‑f förfylld injektionspenna innan du sätter tillbaka nålskyddet.**

* Förvara injektionspennan i originalförpackningen på ett säkert ställe.
* När pennan är tom, fråga apotekspersonalen hur du kastar den.

**Varning!** Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

8. Behandlingsdagbok för GONAL-f förfylld injektionspenna

*<GONAL-f 150 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid** | **4**  **Injektionspenna volym**  150 IE/0,25 ml | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0",  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 150 IE |  |  | om ”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 300 IU– PEN>*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid** | **4**  **injektionspenna volym**  300 IE/0,5 ml | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om "0",  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 300 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 450 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid** | **4**  **injektionspenna volym**  450 IE/0,75 ml | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om "0",  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 450 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

*<GONAL-f 900 IU– PEN >*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1**  **Behandlingsdag** | **2**  **Datum** | **3**  **Tid** | **4**  **injektionspenna volym**  900 IE/1,5 ml | **5**  **Ordinerad dos** | **6 7 8**  **Doseringsfönster** | | |
| **Mängd att injicera** | **Mängd som visas efter injektion** | |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om "0",  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “”0”,  injektion fullständig | om inte ”0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |
|  | **/** | **:** | 900 IE |  |  | om “0”,  injektion fullständig | om inte “0”, en andra injektion krävs  Injicera denna mängd ..........med ny injektionspenna |

Anm: Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 150 IE är 150 IE; den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 300 IE är 300 IE; den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 450 IE är 450 IE; den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 900 IE är 450 IE.

**Denna bruksanvisning ändrades senast** {**MM/ÅÅÅÅ**}.