

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 5,5 mikrogram follitropin alfa*, svarende til 75 IE. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 75 IE.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) via rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulverets udseende: Hvidt frysetørret pulver.

Solvensens udseende: Klar farveløs væske.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,5-7,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt. Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons. Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling. Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Injektionsstedet skal skiftes dagligt.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypotalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroider og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest, efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger. Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovulationsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponset, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovariealt hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig: Ovariecyster

Almindelig: Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)

Ikke almindelig: Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjælden: Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Hud og subkutane væv

Almindelig: Akne

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Gynækomasti, varikocèle

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Undersøgelser

Almindelig: Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovariealt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saccharose
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Methionin
Polysorbat 20
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Til engangsbrug umiddelbart efter åbning og rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

GONAL-f bliver leveret som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret bliver leveret i et 3 ml hætteglas (type I glas) med gummiprop (bromobutylgummi) og ”flip-off”-låg af aluminium. 1 ml solvens til opløsning bliver leveret i 1 ml fyldte injektionssprøjter (type I glas) med gummiprop.

Lægemidlet bliver leveret i pakninger med 1, 5 eller 10 hætteglas med 1, 5 eller 10 fyldte injektionssprøjter med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

GONAL-f skal rekonstitueres med solvensen før brug (se pkt. “Sådan tilberedes og bruges GONAL-f pulver og solvens” i indlægssedlen).

GONAL-f kan rekonstitueres sammen med lutropin alfa og indgives sammen som en enkelt injektion. I dette tilfælde skal lutropin alfa rekonstitueres først og derefter bruges til at rekonstituere GONAL-f pulveret.

Studier har vist, at indgivelse sammen med lutropin alfa ikke signifikant ændrer aktivitet, stabilitet, farmakokinetik eller farmakokinetiske egenskaber af de aktive stoffer.

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/95/001/025
EU/1/95/001/026
EU/1/95/001/027

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 87 mikrogram follitropin alfa* (svarende til 1 200 IE), så der kan dispenseres 77 mikrogram (svarende til 1 050 IE) i 1,75 ml. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 600 IE.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) via rekombinant DNA-teknologi

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Den rekonstituerede opløsning indeholder 9,45 mg benzylalkohol per ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulverets udseende: Hvidt frysetørret pulver.

Solvensens udseende: Klar farveløs væske.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,5-7,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriogonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Den følgende tabel angiver det volumen, der skal administreres, for at give den ordinerede dosis:

Dosis (IE)	Volumen, der skal injiceres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.

Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons.

Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling.

Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f multidosis er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af multidosis formuleringen.

Pga. en lokal reaktion over for benzylalkohol, skal det samme injektionssted ikke anvendes på hinanden følgende dage.

Hvert enkelt rekonstitueret hætteglas må kun bruges til én enkelt patient.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mamma-karcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest, efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger. Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovalutionsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Opløsningen indeholder benzylalkohol

Efter rekonstitution med den medfølgende opløsning, indeholder dette lægemiddel 1,23 mg benzylalkohol pr. 75 IE dosis, svarende til 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Latexfølsomhed

Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte, der indeholder solvens til rekonstitution, indeholder latex (naturgummi, tørt), som kan medføre svære allergiske reaktioner.

Der fås en præsentation (GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning) uden benzylalkohol og latex i tilfælde af overfølsomhed over for disse hjælpestoffer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponsen, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovariealt hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig:	Ovariecyster
Almindelig:	Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)
Ikke almindelig:	Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)
Sjælden:	Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)
-------------------	--

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden:	Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock
----------------	--

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden:	Eksacerbationer eller forværring af astma
----------------	---

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Akne
-------------	------

Det reproduktive system og mammae

Almindelig:	Gynækomasti, varikoceler
-------------	--------------------------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)
-------------------	--

Undersøgelser

Almindelig:	Vægtøgning
-------------	------------

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovarieelt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Præparatet opløst med 0,9% benzylalkohol og i 0,9% benzylalkohol alene, injiceret i kaniner, resulterede i mindre blødninger og subakut inflammation efter en enkelt subkutan injektion eller i henholdsvis milde inflammatoriske og degenererende forandringer efter en enkelt intramuskulær injektion.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver

Saccharose
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

Solvens

Vand til injektionsvæsker
Benzylalkohol

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Den rekonstituerede opløsning er stabil i 28 dage ved eller under temperaturer på 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før medicinen er rekonstitueret må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når medicinen er rekonstitueret, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

GONAL-f bliver leveret som pulver og solvens injektionsvæske, opløsning. Pulveret bliver leveret i et 3 ml hætteglas (type I glas) med gummiprop (bromobutylgummi) og ”flip-off”-låg af aluminium. Solvens til opløsning bliver leveret i 2 ml fyldte injektionssprøjter (type I glas) med gummiprop. Injektionssprøjten, lavet af polypropylen med en fæstnet kanyle af rustfrit stål, medleveres.

Lægemidlet leveres i en pakning med 1 hætteglas med pulver og 1 fyldt injektionssprøjte med solvens til opløsning, samt 15 engangssprøjter til injektion med en måleskala for FSH enheder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver skal rekonstitueres med den medfølgende 2 ml solvens før brug.

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver må ikke rekonstitueres med en anden GONAL-f beholder.

Den vedlagte fyldte injektionssprøjte med solvens må kun bruges til rekonstitution og skal derefter bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Et sæt af injektionssprøjter med måleskala for FSH enheder findes i GONAL-f flerdosisæsken. Alternativt kan en 1 ml injektionssprøjte, der er opdelt i ml, med præfikseret kanyle til subkutan indgift bruges (se pkt. ”Sådan skal du tilberede og bruge GONAL-f pulver og solvens” i indlægssedlen).

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/001/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 44 mikrogram follitropin alfa* (svarende til 600 IE), så der kan dispenseres 33 mikrogram (svarende til 450 IE) i 0,75 ml. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 600 IE.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) via rekombinant DNA-teknologi

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Den rekonstituerede opløsning indeholder 9,45 mg benzylalkohol per ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulverets udseende: Hvidt frysetørret pulver.

Solvensens udseende: Klar farveløs væske.

Den rekonstituerede opløsning har en pH-værdi på 6,5-7,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom *in vitro* befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriogonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Den følgende tabel angiver det volumen, der skal administreres, for at give den ordinerede dosis:

Dosis (IE)	Volumen, der skal injiceres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.

Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons.

Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling.

Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f multidosis er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af multidosis formuleringen.

Pga. en lokal reaktion over for benzylalkohol, skal det samme injektionssted ikke anvendes på hinanden følgende dage.

Hvert enkelt rekonstitueret hætteglas må kun bruges til én enkelt patient.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mamma-karcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokonzentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest, efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger. Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovalutionsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Opløsningen indeholder benzylalkohol

Efter rekonstitution med den medfølgende opløsning, indeholder dette lægemiddel 1,23 mg benzylalkohol pr. 75 IE dosis, svarende til 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Latexfølsomhed

Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte, der indeholder solvens til rekonstitution, indeholder latex (naturgummi, tørt), som kan medføre svære allergiske reaktioner.

Der fås en præsentation (GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning) uden benzylalkohol og latex i tilfælde af overfølsomhed over for disse hjælpestoffer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponsen, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysedesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovariealt hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden ”almindelig” og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig:	Ovariecyster
Almindelig:	Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)
Ikke almindelig:	Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)
Sjælden:	Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)
-------------------	--

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden:	Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock
----------------	--

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden:	Eksacerbationer eller forværring af astma
----------------	---

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Akne
-------------	------

Det reproduktive system og mammae

Almindelig:	Gynækomasti, varikoceler
-------------	--------------------------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)
-------------------	--

Undersøgelser

Almindelig:	Vægtøgning
-------------	------------

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovarieelt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Præparatet opløst med 0,9% benzylalkohol og i 0,9% benzylalkohol alene, injiceret i kaniner, resulterede i mindre blødninger og subakut inflammation efter en enkelt subkutan injektion eller i henholdsvis milde inflammatoriske og degenererende forandringer efter en enkelt intramuskulær injektion.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Saccharose
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

Solvens

Vand til injektionsvæsker
Benzylalkohol

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Den rekonstituerede opløsning er stabil i 28 dage ved eller under temperaturer på 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før medicinen er rekonstitueret må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når medicinen er rekonstitueret, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

GONAL-f bliver leveret som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret bliver leveret i et 3 ml hætteglas (type I glas) med gummipropper (bromobutylgummi) og ”flip-off”-låg af aluminium. Solvens til opløsning bliver leveret i 1 ml fyldte injektionssprøjter (type I glas) med gummiprop. Injektionssprøjten, lavet af polypropylen med en fæstnet kanyle af rustfrit stål, medleveres.

Lægemidlet leveres i en pakning med 1 hætteglas med pulver og 1 fyldt injektionssprøjte med solvens til opløsning samt 6 engangssprøjter til injektion med en måleskala for FSH enheder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver skal rekonstitueres i den medfølgende 1 ml solvens før brug.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver må ikke rekonstitueres med nogen anden GONAL f-beholder.

Den vedlagte fyldte injektionssprøjte med solvens skal kun bruges til rekonstitution og derefter bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Et sæt af injektionssprøjter med måleskala for FSH enheder findes i GONAL-f multidosisæsken. Alternativt kan en 1 ml injektionssprøjte, der er opdelt i ml, med præfikseret kanyle til subkutan indgift bruges (se pkt. ”Sådan skal du tilberede og bruge GONAL-f pulver og solvens” i indlægssedlen).

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/001/031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt flerdosispen indeholder 150 IE (svarende til 11 mikrogram) follitropin alfa* i 0,24 ml opløsning.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar, farveløs opløsning.

Injektionsvæsken har en pH-værdi på 6,7-7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom in vitro befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Patienterne skal forsynes med det korrekte antal penne til deres behandlingsforløb og uddannes i at anvende korrekt injektionsteknik.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt. Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons. Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling. Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f fyldt pen med en flerdosis cylinderampul er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af flerdosisformuleringen.

For instruktioner om brug af den fyldte pen, se pkt. 6.6 og ”Brugervejledning”.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypotalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroider og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger.

Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovulationsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponset, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysedesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjældent: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig: Ovariecyster

Almindelig: Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)

Ikke almindelig: Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjælden: Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Hud og subkutane væv

Almindelig: Akne

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Gynækomasti, varikocel

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Undersøgelser

Almindelig: Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovariealt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Poloxamer 188
Saccharose
Methionin
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
m-Cresol
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder. Produktet skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.
Opbevaring efter anbrud, se punkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,24 ml injektionsvæske, opløsning i 3 ml cylinderampul (type I glas), med en stempelprop (halobutylgummi) og en aluminium-beskyttelseshætte med sort gummiindlæg.

Pakning med 1 fyldt pen og 4 kanyler til anvendelse med pennen ved administration.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se ”Brugervejledning”.

Inden subkutan administration og hvis den fyldte pen opbevares på køl, skal den fyldte pen placeres ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden injektion for at lægemidlet kan opnå stuetemperatur. Pennen må ikke varmes i en mikrobølgeovn eller med et andet varmeelement.
Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.
Al ubrugt opløsning skal kasseres senest 28 dage efter anbrud.

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen er ikke konstrueret til, at cylinderampullen kan fjernes.

Brugte kanyler skal kasseres straks efter injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/95/001/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt flerdosispen indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa* i 0,48 ml opløsning.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar, farveløs opløsning.

Injektionsvæsken har en pH-værdi på 6,7-7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom in vitro befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriogonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Patienterne skal forsynes med det korrekte antal penne til deres behandlingsforløb og uddannes i at anvende korrekt injektionsteknik.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt. Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons. Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling. Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f fyldt pen med en flerdosis cylinderampul er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af flerdosisformuleringen.

For instruktioner om brug af den fyldte pen, se pkt. 6.6 og ”Brugervejledning”.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypotalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger.

Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovulationsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponset, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysedesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjældent: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig: Ovariecyster

Almindelig: Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)

Ikke almindelig: Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjælden: Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Hud og subkutane væv

Almindelig: Akne

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Gynækomasti, varikocel

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Undersøgelser

Almindelig: Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovariealt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Poloxamer 188
Saccharose
Methionin
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
m-Cresol
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder. Produktet skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.
Opbevaring efter anbrud, se punkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,48 ml injektionsvæske, opløsning i 3 ml cylinderampul (type I glas), med en stempelprop (halobutylgummi) og en aluminium-beskyttelseshætte med sort gummiindlæg.

Pakning med 1 fyldt pen og 8 kanyler til anvendelse med pennen ved administration.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se ”Brugervejledning”.

Inden subkutan administration og hvis den fyldte pen opbevares på køl, skal den fyldte pen placeres ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden injektion for at lægemidlet kan opnå stuetemperatur.

Pennen må ikke varmes i en mikrobølgeovn eller med et varmeelement.

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Al ubrugt opløsning skal kasseres senest 28 dage efter anbrud.

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen er ikke konstrueret til, at cylinderampullen kan fjernes.

Brugte kanyler skal kasseres straks efter injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/95/001/033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt flerdosispen indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa* i 0,72 ml opløsning.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar, farveløs opløsning.

Injektionsvæsken har en pH-værdi på 6,7-7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom in vitro befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Patienterne skal forsynes med det korrekte antal penne til deres behandlingsforløb og uddannes i at anvende korrekt injektionsteknik.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt. Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons. Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling. Gonal-f kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH.

Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f fyldt pen med en flerdosis cylinderampul er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af flerdosisformuleringen.

For instruktioner om brug af den fyldte pen, se pkt. 6.6 og ”Brugervejledning”.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger.

Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovulationsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproductionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponset, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjældent: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig: Ovariecyster

Almindelig: Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)

Ikke almindelig: Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjælden: Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Hud og subkutane væv

Almindelig: Akne

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Gynækomasti, varikocel

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Undersøgelser

Almindelig: Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovariealt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Poloxamer 188
Saccharose
Methionin
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
m-Cresol
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder. Produktet skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.
Opbevaring efter anbrud, se punkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,72 ml injektionsvæske, opløsning i 3 ml cylinderampul (type I glas), med en stempelprop (halobutylgummi) og en aluminium-beskyttelseshætte med sort gummiindlæg.

Pakning med 1 fyldt pen og 12 kanyler til anvendelse med pennen ved administration.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se ”Brugervejledning”.

Inden subkutan administration og hvis den fyldte pen opbevares på køl, skal den fyldte pen placeres ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden injektion for at lægemidlet kan opnå stuetemperatur.

Pennen må ikke varmes i en mikrobølgeovn eller med et varmeelement.

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Al ubrugt opløsning skal kasseres senest 28 dage efter anbrud.

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen er ikke konstrueret til, at cylinderampullen kan fjernes.

Brugte kanyler skal kasseres straks efter injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/95/001/034

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 900 IE/1.44 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt flerdosispen indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa* i 1,44 ml opløsning.

* rekombinant humant follikelstimulerende hormon (r-hFSH) produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar, farveløs opløsning.

Injektionsvæsken har en pH-værdi på 6,7-7,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne kvinder

- Behandling af anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom) hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med clomifencitrat.
- Stimulation af multipel follikeludvikling hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (ART) såsom in vitro befrugtning (IVF), "gamete intra-fallopian transfer" og "zygote intra-fallopian transfer".
- GONAL-f sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning er indiceret til stimulation af follikeludvikling hos kvinder med svær mangel af LH og FSH.

Voksne mænd

- GONAL-f er indiceret til stimulation af spermatogenesis hos mænd, som har medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme i kombination med behandling med humant choriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering og administration

Behandling med GONAL-f skal initieres under tilsyn af en læge, som har erfaring inden for behandling af infertilitet.

Patienterne skal forsynes med det korrekte antal penne til deres behandlingsforløb og uddannes i at anvende korrekt injektionsteknik.

Dosering

Kliniske vurderinger tyder på, at de daglige doser, administrationsregimer og monitoreringsprocedurer bør være individualiserede for at optimere follikeludviklingen, og for at minimere risikoen for uønsket ovariehyperstimulation. Det anbefales, at man holder fast ved den anbefalede startdosis, som er angivet nedenfor.

Der er påvist bioækvivalens mellem ækvivalente doser i enkeltdosisbehandling og flerdosisbehandling med GONAL-f.

Kvinder med anovulation (inkl. polycystisk ovariesyndrom)

GONAL-f kan gives som daglige injektioner. Hos kvinder med menstruation bør behandlingen påbegyndes inden for de første 7 dage af menstruationscyklus.

I registreringsstudierne startede en almindelig anvendt dosis med 75-150 IE FSH dagligt. Dette blev øget helst med 37,5 IE eller 75 IE med 7 dage eller helst med 14 dages interval hvis nødvendigt, for at opnå et tilstrækkeligt, men ikke et for kraftigt respons.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, Body Mass Index (BMI) og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Startdosis kan justeres trinvist (a) lavere end 75 IE dagligt, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons med hensyn til antallet af follikler baseret på patientens kliniske profil (alder, BMI, ovariereserve), eller (b) højere end 75 op til maksimalt 150 IE dagligt kan overvejes, hvis der forventes et lavt ovarierespons.

Patientens respons bør overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 225 IE FSH.

Såfremt et for kraftigt ovarierespons opnås i henhold til lægens vurdering, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres (se pkt. 4.4). Behandling bør genoptages i den næste cyklus på en lavere dosis end den forrige cyklus.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram rekombinant humant choriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG og op til 10 000 IE hCG 24-48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG administrationen. Alternativt kan intrauterin insemination foretages.

Kvinder som gennemgår ovariestimulation med henblik på multipel follikeludvikling i forbindelse med in vitro fertilisation eller anden assisteret reproduktionsteknologi

I registreringsstudierne omfattede en almindeligt anvendt dosering for superovulation administration af 150-225 IE GONAL-f pr. dag med start på dag 2 eller 3 af cyklus.

I klinisk praksis individualiseres startdosis typisk baseret på patientens kliniske karakteristika, såsom markører for ovariereserve, alder, BMI og, hvis relevant, tidligere ovarierespons på ovariestimulation.

Startdosis

Hvis et lavt ovarierespons forventes, kan startdosis justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt. Modsat kan startdosis nedsættes til under 150 IE, hvis der forventes et for kraftigt ovarierespons. Patientens respons bør vedvarende overvåges nøje ved at måle follikelstørrelse og -antal ved hjælp af ultralyd og/eller østrogensekretion, indtil der er opnået tilstrækkelig follikeludvikling. Gonaf kan gives enten alene, eller, for at forhindre præmatur luteinisering, i kombination med en gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Justeringer af dosis

Hvis der ikke fremkommer et adækvat respons (enten lavt eller for kraftigt ovarierespons), skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus evalueres og håndteres i henhold til lægens standardpraksis. I tilfælde af lavt respons må den daglige dosis ikke overstige 450 IE FSH.

Afsluttende follikelmodning

Når et optimalt ovarierespons er opnået, gives en enkelt injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE hCG 24-28 timer efter sidste GONAL-f-injektion for at inducere follikulær modning.

Kvinder med svær mangel af LH og FSH

Hos kvinder med mangel på LH og FSH, er formålet med GONAL-f behandling sammen med en luteiniserende hormon (LH) opløsning at fremme follikulær udvikling, efterfulgt af den endelige modning efter administration af humant choriongonadotropin (hCG). GONAL-f skal gives som en daglig injektion sammen med lutropin alfa. Hvis patienten er amenorréisk og har lav endogen østrogen sekretion, kan behandling påbegyndes når som helst.

Anbefalet dosering begynder med 75 IE lutropin alfa dagligt sammen med 75-150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses den enkelte patients respons, vurderet ud fra måling af follikelstørrelse ved hjælp af ultralyd og østrogenrespons.

Hvis en øgning af FSH bliver nødvendig, bør dosisændring ske efter 7-14 dages interval og helst med 37,5-75 IE ad gangen. Det kan accepteres at forlænge stimulationstiden i en cyklus op til 5 uger.

Når optimal respons er opnået, gives en enkelt injektion af 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE og op til 10 000 IE, 24-48 timer efter sidste GONAL-f og lutropin alfa injektion. Patienten bør have coitus på selve dagen og på dagen efter hCG indgivelsen. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination, eller anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse af det kliniske tilfælde.

Lutealfase støtte bør overvejes idet mangel af substanser med luteotropisk aktivitet (LH/hCG) efter ovulation kan føre til premature udviklingsfejl af corpus luteum.

Hvis et for kraftigt ovarie respons opnås, bør behandlingen stoppes og hCG-injektionen seponeres. Behandling bør genoptages i næste cyklus med en lavere dosis FSH end i den forrige cyklus (se pkt. 4.4).

Mænd med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f skal gives, samtidig med hCG, i doser på 150 IE 3 gange ugentligt i minimum 4 måneder. Hvis patienten efter denne periode ikke har responderet, kan kombinationsbehandling fortsættes; nuværende klinisk erfaring indikerer, at behandling i mindst 18 måneder kan være nødvendigt for at fremme spermatogenesisen.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den ældre population. GONAL-f's sikkerhed og virkning hos ældre patienter er ikke klarlagt.

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerhed, virkning og farmakokinetik ved brug af GONAL-f hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende GONAL-f hos den pædiatriske population.

Administration

GONAL-f er beregnet til subkutan anvendelse. Injektionen skal gives på samme tidspunkt hver dag.

Den første GONAL-f-injektion skal udføres under direkte medicinsk overvågning. Selvadministration af GONAL-f bør kun udføres af patienter, som er motiverede, har modtaget tilstrækkelig instruktion, og som har mulighed for at konsultere kvalificeret fagpersonale.

Da GONAL-f fyldt pen med en flerdosis cylinderampul er beregnet til flere injektioner, bør patienten modtage klar instruktion, for at undgå forkert brug af flerdosisformuleringen.

For instruktioner om brug af den fyldte pen, se pkt. 6.6 og ”Brugervejledning”.

4.3 Kontraindikationer

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- tumor i hypotalamus eller hypofyse
- forstørrede ovarier eller ovariecyste, som ikke er relateret til polycystisk ovariesyndrom, og som er af ukendt ætiologi
- gynækologiske blødninger af ukendt ætiologi
- ovarie-, uterus- eller mammakarcinom

GONAL-f må ikke anvendes når effektivt respons ikke kan opnås, som for eksempel:

- primært ovariesvigt
- malformation af gonaderne, uforenelig med graviditet
- fibroide tumorer i uterus uforenelige med graviditet.
- Primær testikelinsufficiens

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotropinpræparat som kan fremkalde lette til alvorlige bivirkninger, og bør derfor kun bruges af læger som er specialiseret i infertilitetsbehandling.

Behandling med gonadotropiner er tidskrævende for lægen og øvrige sundhedspersoner og kræver desuden adgang til særligt monitoreringsudstyr. Sikker og effektiv brug af GONAL-f hos kvinder, kræver overvågning af ovarierespons via ultralyd alene eller helst i kombination med regelmæssig måling af estradiol i serum. Der kan forekomme en vis grad af variation i respons på FSH-administration patienter imellem. Hos visse patienter ses dårligt respons på FSH og hos andre overeksponeret respons. Den laveste effektive dosis i relation til behandlingsårsagen skal bruges til både mænd og kvinder.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familieanamnesen skal monitoreres nøje under behandlingen med GONAL-f. Forværring eller første tegn på denne tilstand kan kræve ophør af behandlingen.

Behandling af kvinder

Før behandlingen påbegyndes, bør det vurderes om parrets infertilitet er egnet til behandling og mulige kontraindikationer for graviditet vurderes. Specielt skal patienten undersøges for hypothyroidisme, adrenokortikalt svigt, hyperprolaktinæmi og adækvat behandling gives.

Patienter, som gennemgår stimulation af follikeludvikling, enten i forbindelse med ART eller behandling for anovulatorisk infertilitet, har en øget risiko for at udvikle forstørrede ovarier eller hyperstimulation. Overholdelse af anbefalet GONAL-f dosis og administrationsregime samt nøje overvågning af behandlingen vil reducere risikoen for disse bivirkninger. Nøje bedømmelse af follikeludvikling og modning skal foretages af en læge med erfaring i dette.

I kliniske studier så man en øget ovariefølsomhed over for GONAL-f, når det blev administreret sammen med lutropin alfa. Hvis en øgning af FSH dosis bliver nødvendig, bør dosisøgningen ske i 7-14 dages intervaller og helst med 37,5-75 IE ad gangen.

Der er ikke foretaget nogen direkte sammenligning mellem GONAL-f/LH og humant menopausalt gonadotropin (hMG). Sammenligning med historiske data tyder på, at ovulationsraten med GONAL-f/LH ligner den, der opnås med hMG.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

En vis grad af forstørrede ovarier er en forventet effekt af kontrolleret ovariestimulation. Det ses hyppigere hos kvinder med polycystisk ovariesyndrom og aftager sædvanligvis uden behandling.

Til forskel fra ukompliceret forstørrede ovarier, er OHSS er en tilstand, som manifesteres i stigende grader af alvorlighed. Ved OHSS ses markant forstørrede ovarier, forhøjet serumniveau af kønssteroide og en øget vaskulær permeabilitet, hvilket kan resultere i en ophobning af væske i bughulen, lungerne og meget sjældent, i cavitas pericardialis.

Følgende symptomer kan ses ved alvorlige tilfælde af OHSS: smerter og udspiling af maven, alvorlig forstørrede ovarier, vægtøgning, dyspnø, oligouri og gastrointestinale symptomer såsom kvalme, opkastning og diarré. En klinisk undersøgelse kan påvise hypovolæmi, hæmokoncentration, elektrolytforstyrrelser, ascites, hæmoperitoneum, pleuraekssudat, hydrothorax eller akut respiratorisk distress syndrom. Meget sjældent kan svær OHSS blive kompliceret af ovarietorsion eller tromboemboliske hændelser, som f.eks. lungeemboli, iskæmisk slagtilfælde og myokardieinfarkt.

Uafhængige risikofaktorer for udvikling af OHSS inkluderer ung alder, fedtfri kropsmasse, polycystisk ovariesyndrom, højere doser af eksogene gonadotropiner, højt absolut eller hurtigt stigende serumestradiol og tidligere episoder med OHSS, et stort antal ovariefollikler under udvikling og et stort antal udtagne oocytter i assisteret reproduktionsteknologicyklusser (ART).

Overholdelse af anbefalet GONAL-f-dosis og administrationsregime kan minimere risikoen for hyperstimulation af ovariet (se pkt. 4.2 og 4.8). Monitorering af stimulationscyklusser med ultralydsscanning såvel som målinger af estradiol anbefales for tidlig identifikation af risikofaktorer.

Der er evidens, som antyder, at hCG spiller en vigtig rolle i udløsning af OHSS, og at syndromet kan være mere alvorligt og længerevarende, hvis graviditet opstår. Hvis der opstår tegn på hyperstimulation af ovariet, bør hCG seponeres og patienten tilrådes at afstå fra coitus eller bruge en sikker præventionsmetode i mindst 4 dage. OHSS kan tiltage hurtigt (inden for 24 timer) eller over flere dage og udvikle sig til en alvorlig medicinsk tilstand. Det sker oftest efter hormonbehandlingen er seponeret, og når sit maksimum ca. syv til ti dage efter behandling. Derfor skal patienten følges i mindst 2 uger efter hCG administration.

Ved ART kan aspiration af alle follikler før ovulation reducere forekomsten af hyperstimulation.

Let eller moderat OHSS forsvinder sædvanligvist spontant. Hvis svær OHSS opstår, skal evt. igangværende gonadotropinbehandling stoppes og patienten indlægges på hospital og passende behandling for OHSS påbegyndes.

Flerfoldsgraviditet

Patienter, der gennemgår ovalutionsinduktion, løber en forhøjet risiko for flerfoldsgraviditet sammenlignet med normal befrugtning. Størstedelen af flerfoldsfødsler er tvillinger.

Flerfoldsgraviditet, især i mangefold, medfører en øget risiko for skadeligt udfald for moder og foster.

For at mindske risikoen for flerfoldsgraviditet, anbefales nøje overvågning af ovariestimulationen.

Hos patienter, der gennemgår ART, er risikoen for flerfoldsgraviditet primært relateret til antallet af embryoer, der bliver tilbagelagt, deres kvalitet og patientens alder.

Patienten bør informeres om risikoen for flerfoldsgraviditet, før behandling påbegyndes.

Abort

Hyppigheden af abort i form af spontan abort eller provokeret abort er øget hos patienter, der er i stimulationsbehandling for ovulationsinduktion eller ART sammenlignet med naturlig befrugtning.

Ekstrauterin graviditet

Kvinder med tubar sygdom i deres anamnese løber øget risiko for ekstrauterin graviditet, uanset om graviditeten er opnået ved normal befrugtning eller fertilitetsbehandling. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet efter ART blev rapporteret til at være højere end hos den generelle befolkning.

Reproduktionssystemstumor

Der er rapporteret tilfælde af ovarie og reproduktionssystemstumor, både benigne og maligne, hos kvinder der har gennemgået adskillige behandlinger for infertilitet. Det er ikke fastslået om behandling med gonadotropiner øger risikoen for disse typer af tumorer hos infertile kvinder.

Medfødte misdannelser

Frekvensen af medfødte misdannelser efter assisteret befrugtning kan være en anelse højere end efter spontan undfangelse. Årsagen til dette antages at være forskellen i forældrenes kendetegn (dvs. moderens alder, spermkvalitet) og flerfoldsgraviditet.

Tromboemboliske hændelser

Hos kvinder med nylig eller aktuel tromboembolisk sygdom eller med kendt risiko for tromboemboliske hændelser, f.eks. i den personlige eller i familieanamnesen, kan behandling med gonadotropiner øge risikoen for forværring eller forekomst af sådanne hændelser. Hos disse kvinder bør fordele ved gonadotropinbehandling opvejes over for risikoen. Det skal noteres, at graviditet i sig selv såvel som OHSS også øger risikoen for en tromboembolisk hændelse.

Behandling af mænd

Forhøjede endogene FSH-niveauer er tegn på primært testikelsvigt. Hos sådanne patienter er der ingen respons på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f må ikke anvendes, når der ikke kan opnås et effektivt respons.

Sædanalyse anbefales 4-6 måneder efter behandlingens start som en del af vurderingen af behandlingsrespons.

Natriumindhold

GONAL-f indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brug af GONAL-f samtidig med andre ovulationsstimulerende lægemidler (hCG, clomifencitrat) kan forstærke follikelresponset, mens samtidig GnRH-agonist- eller antagonistinduceret hypofysedesensibilisering kan øge den dosis af GONAL-f, der er nødvendig for at opnå et adækvat ovarierespons. Ingen klinisk signifikante interaktioner med andre lægemidler er rapporteret for GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen indikation for GONAL-f under graviditet. Data fra anvendelse af GONAL-f hos et begrænset antal gravide (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer ikke misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af GONAL-f.

Der er ikke observeret teratogen effekt i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data til at udelukke teratogen effekt af GONAL-f i tilfælde af eksponering under graviditet.

Amning

GONAL-f er ikke indiceret under amning.

Fertilitet

GONAL-f er indiceret til brug ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

GONAL-f påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine, ovariecyster og lokale reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet).

Let eller moderat ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) er blevet rapporteret med hyppigheden "almindelig" og skal anses som en farmakologisk betinget risiko ved stimulationsproceduren. Svær OHSS er ikke almindelig (se pkt. 4.4).

Tromboemboli kan forekomme meget sjældent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Behandling af kvinder

Immunsystemet

Meget sjældent: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Vaskulære sygdomme

Meget sjælden: Tromboemboli (både i forbindelse med og uden samtidigt OHSS)

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Abdominal smerter, oppustet abdomen, abdominalt ubehag, kvalme, opkastning, diarré

Det reproduktive system og mammae

Meget almindelig: Ovariecyster

Almindelig: Let eller moderat OHSS (inklusive associeret symptomatologi)

Ikke almindelig: Svær OHSS (inklusive associeret symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjælden: Komplikationer ved svær OHSS

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Behandling af mænd

Immunsystemet

Meget sjælden: Lette til alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og shock

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden: Eksacerbationer eller forværring af astma

Hud og subkutane væv

Almindelig: Akne

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Gynækomasti, varikocel

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (f.eks. smerte, erytem, hæmatom, hævelse og/eller irritation på injektionsstedet)

Undersøgelser

Almindelig: Vægtøgning

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Virkingen af en overdosering af GONAL-f er ukendt, men det er muligt, at ovariealt hyperstimulationssyndrom kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kønshormoner og modulatorer af det genitale system, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05.

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) secerneret fra den anteriore hypofyse-kirtel som et respons på GnRH og spiller en supplerende rolle i follikeludvikling og ovulation. FSH stimulerer udviklingen af ovariefollikler, mens LH virker ved at være involveret i follikeludvikling, steroidogenese og modning.

Farmakodynamisk virkning

Inhibin- og estradiolniveauer (E2) er øget efter administration af r-hFSH, med efterfølgende induktion af follikulær udvikling. Serumniveauet af inhibin stiger hurtigt og kan observeres så tidligt som på den tredje dag af r-hFSH-administration, mens E2-niveauer tager længere tid, og en stigning først kan observeres fra den fjerde behandlingsdag. Det totale follikulære volumen begynder at stige efter omkring 4-5 dage med daglig dosering af r-hFSH, og den maksimale virkning opnås, afhængigt af patientens respons, omkring 10 dage efter start af administration af r-hFSH.

Klinisk virkning og sikkerhed hos kvinder

I kliniske forsøg blev patienter med alvorlig mangel på FSH og LH defineret ved et endogent serumniveau af LH < 1,2 IE/l målt i et centralt laboratorium. Imidlertid skal man tage hensyn til mulige variationer af LH niveaumålinger foretaget i forskellige laboratorier.

I kliniske studier, der sammenlignede r-hFSH (follitropin alfa) og u-FSH i ART (se tabellen nedenfor) og i ovulationsinduktion, var GONAL-f mere potent end u-FSH i form af en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode til at udløse follikulær modning.

I ART resulterede det i, at GONAL-f ved en lavere total dosis og en kortere behandlingsperiode opnåede et højere antal af udtagne oocytter sammenlignet med u-FSH.

Tabel: Resultaterne af studie GF 8407 (randomiseret parallelgruppestudie, der sammenligner virkningen og sikkerheden af GONAL-f *versus* FSH udvundet fra urin ved assisteret reproduktionsteknologi).

	GONAL-f (n = 130)	FSH udvundet fra urin (n = 116)
Antal udtagne oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Nødvendigt antal dage med FSH-stimulation	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Nødvendig totaldosis af FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behovet for at øge dosis (%)	56,2	85,3

Forskellen mellem de 2 grupper var statistisk signifikant ($p < 0,05$) for alle anførte kriterier.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd

Hos mænd med mangelfuld FSH vil samtidig administration af GONAL-f og hCG i mindst 4 måneder inducere spermatogenesisen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem follitropin alfa og lutropin alfa, når de administreres samtidigt.

Fordeling

Efter intravenøs administration fordeles follitropin alfa til ekstracellulærvæsken med en initial halveringstid på ca. 2 timer og elimineres med en terminal halveringstid på ca. 14-17 timer. *Steady state*-fordelingsrummet er i intervallet fra 9-11 liter.

Efter subkutan anvendelse er den absolutte biotilgængelighed 66%, og den tilsyneladende terminale halveringstid er i intervallet fra 24-59 timer. Dosisproportionalitet efter subkutan administration blev påvist op til 900 IE. Efter gentagen administration akkumuleres follitropin alfa 3 gange og *steady state* opnås indenfor 3-4 dage.

Elimination

Den totale clearance er 0,6 l/t og ca. 12% af follitropin alfa-dosen udskilles i urinen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelte og gentagne doser og genotoksicitet, ud over det, der allerede er beskrevet i andre afsnit i dette produktresumé.

Der er rapporteret nedsat fertilitet hos rotter, som blev eksponeret for farmakologiske doser af follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) gennem længere perioder.

I høje doser (≥ 5 IE/kg/dag.) forårsager follitropin alfa et nedsat antal levedygtige fostre uden at være teratogent og dystoci svarende til det, der er observeret ved menopausal gonadotropin (hMG) udvundet fra urin. Eftersom GONAL-f ikke er indiceret under graviditet, er disse data dog af begrænset klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Poloxamer 188
Saccharose
Methionin
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
m-Cresol
Phosphorsyre, koncentreret (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder. Produktet skal kasseres, hvis det ikke er anvendt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.
Opbevaring efter anbrud, se punkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,44 ml injektionsvæske, opløsning i 3 ml cylinderampul (type I glas), med en stempelprop (halobutylgummi) og en aluminium beskyttelseshætte med gummiindlæg.

Pakning med 1 fyldt pen og 16 kanyler til anvendelse med pennen ved administration.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se ”Brugervejledning”.

Inden subkutan administration og hvis den fyldte pen opbevares på køl, skal den fyldte pen placeres ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden injektion for at lægemidlet kan opnå stuetemperatur. Pennen må ikke varmes i en mikrobølgeovn eller med et varmeelement.

Brug ikke opløsningen, hvis den indeholder partikler eller er uklar.

Al ubrugt opløsning skal kasseres senest 28 dage efter anbrud.

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen er ikke konstrueret til, at cylinderampullen kan fjernes.

Brugte kanyler skal kasseres straks efter injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/95/001/035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 1995.

Dato for seneste fornyelse: 20. oktober 2010.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Schweiz

eller

Merck S.L.
C/ Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Spanien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Serono S.p.A
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 75 IE, ÆSKE MED 1, 5, 10 HÆTTEGLAS OG 1, 5, 10 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 5,5 mikrogram follitropin alfa, svarende til 75 IE. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 75 IE.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, methionin, polysorbat 20, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).

Solvens til injektionsvæske, opløsning: vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml solvens.

5 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

5 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens.

10 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.

10 fyldte injektionssprøjter med 1 ml solvens.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér evt. ubrugt opløsning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/025 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med solvens

EU/1/95/001/026 5 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
5 fyldte injektionssprøjter med solvens

EU/1/95/001/027 10 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
10 fyldte injektionssprøjter med solvens

13. BATCHNUMMER

Lot
Solvens lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 75 ie

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 75 IE, ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 75 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

75 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 75 IE, ETIKET TIL FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til pulver for GONAL-f injektionsvæske, opløsning
vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml/fyldt injektionssprøjte

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, ÆSKE MED 1 HÆTTEGLAS OG 1 FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 87 mikrogram follitropin alfa, svarende til 1 200 IE. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 600 IE.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).
Solvens til injektionsvæske, opløsning: vand til injektionsvæsker, benzylalkohol 0,9%.
Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte indeholder latex.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte med 2 ml solvens.
15 engangssprøjter til injektion inddelt i FSH enheder

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til flergangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fyldte injektionssprøjte med solvens bør kun bruges til opløsning.
Rekonstituerede hætteglas skal kun bruges til én enkelt patient.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Før medicinen er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når medicinen er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ubrugt opløsning skal kasseres efter 28 dage.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/021 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med solvens
15 injektionssprøjter til engangsbrug

13. BATCHNUMMER

Lot
Solvens lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 1.050 ie

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml, ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. DATO FOR REKONSTITUTION

Dato:

5. BATCHNUMMER

Lot

6. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.200 IE/hætteglas

7. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til brug med GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml
vand til injektionsvæsker, benzylalkohol 0,9%

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml/fylt injektionssprøjte

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

GONAL-f 450 IU/0,75 ML, ÆSKE MED 1 HÆTTEGLAS OG 1 FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 44 mikrogram follitropin alfa, svarende til 600 IE. Hver ml rekonstitueret opløsning indeholder 600 IE.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).
Solvens til injektionsvæske, opløsning: vand til injektionsvæsker, benzylalkohol 0,9%.
Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte indeholder latex.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte med 1 ml solvens.
6 engangssprøjter til injektion inddelt i FSH enheder.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til flergangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Den fyldte injektionssprøjte med solvens bør kun bruges til opløsning.
Rekonstituerede hætteglas skal kun bruges til én enkelt patient.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Før medicinen er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når medicinen er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ubrugt opløsning skal kasseres efter 28 dage.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/031

1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med solvens
6 injektionssprøjter til engangsbrug

13. BATCHNUMMER

Lot
Solvens lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 450 ie

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 450 IE/0,75 ML, ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver til injektionsvæske, opløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. DATO FOR REKONSTITUTION

Dato:

5. BATCHNUMMER

Lot

6. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

600 IE/hætteglas

7. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 450 IE/0,75 ML, ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til brug med GONAL-f 450 IE/0,75 ml
vand til injektionsvæsker, benzylalkohol 0,9%

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml/fylt injektionssprøjte

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 150 IE/0,24 ML PEN, ÆSKE MED 1 FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt flerdosispen indeholder 150 IE (svarende til 11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
1 fyldt flerdosispen
4 kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal derefter kasseres.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/036 Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
4 kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 150 ie/0,24 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 150 IE/0,24 ML PEN, PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa
subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstid efter første anvendelse: 28 dage

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

150 IE/0,24 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 300 IU/0,48 ML PEN, ÆSKE MED 1 FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt flerdosispen indeholder 300 IE (svarende til 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
1 fyldt flerdosispen
8 kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal derefter kasseres.

Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/033 Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
8 kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 300 ie/0,48 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 300 IE/0,48 ml PEN, PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa
subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstid efter første anvendelse: 28 dage

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 IE/0,48 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 450 IE/0,72 ML, ÆSKE MED 1 FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt flerdosispen indeholder 450 IE (svarende til 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
1 fyldt flerdosispen
12 kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal derefter kasseres. Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/034 injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
12 kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 450 ie/0,72 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 450 IE/0,72 ml PEN, PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa
subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstid efter første anvendelse: 28 dage

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

450 IE/0,72 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**GONAL-f 900 IE/1,44 ML PEN, ÆSKE MED 1 FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt flerdosispen indeholder 900 IE (svarende til 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol, koncentreret phosphorsyre (til justering af pH), natriumhydroxid (til justering af pH) og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
1 fyldt flerdosis pen
16 kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Før anbrud og inden for holdbarhedstiden kan lægemidlet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal derefter kasseres. Efter anbrud skal lægemidlet opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 25 °C i op til 28 dage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/001/035 Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
16 kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

gonal-f 900 ie/1,44 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**GONAL-f 900 IE/1,44 ml PEN, PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
follitropin alfa
subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevaringstid efter første anvendelse: 28 dage

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

900 IE/1,44 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder tages GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), oplægning af en blanding af sædceller og ægceller i æggelederne ("*gamete intra-fallopian transfer*") eller "oplægning af befrugtede ægceller i æggelederne" ("*zygote intra-fallopian transfer*").

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem.

Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan).
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du indsprøjter GONAL-f, før du kan injicere dig selv.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i slutningen af denne indlægsseddel i afsnittet: "Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens".

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5-75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS, kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give brystmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under ”Problemer med blodpropper”).

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Lægemidlet skal tages umiddelbart efter opløsning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

GONAL-f må ikke blandes med andre former for lægemidler, undtagen lutropin alfa. Studier har vist, at disse to lægemidler kan blandes og injiceres sammen, uden at nogen af lægemidlerne tager skade af det.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hvert hætteglas indeholder 5,5 mikrogram follitropin alfa.
- Efter tilberedning af den endelige opløsning til injektion, er der 75 IE (5,5 mikrogram) follitropin alfa i hver milliliter opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, methionin, polysorbat 20 samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH.
- Solvensen er vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som et pulver og solvens, som bruges til at tilberede en injektionsvæske, opløsning.
- Pulveret er en hvid pellet i et hætteglas.
- Solvensen er en farveløs væske i fyldte injektionssprøjter; hver fyldte injektionssprøjte indeholder 1 ml.
- GONAL-f leveres i pakninger med 1, 5, 10 hætteglas med pulver samt det tilsvarende antal fyldte injektionssprøjter med solvens. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

SÅDAN SKAL DU TILBEREDE OG TAGE GONAL-f PULVER OG SOLVENS

- Dette afsnit fortæller dig, hvordan du skal tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens.
- Læs først hele denne vejledning, inden du starter forberedelsen.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.

1. Vask dine hænder og find et rent område

- Det er vigtigt, at dine hænder og de ting, som du anvender, er så rene som muligt.
- Et godt sted er et rent bord eller køkkenbord.

2. Saml alt du har brug for og læg det frem:

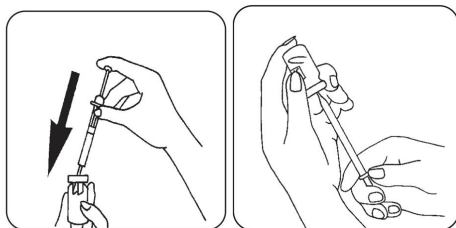
- En fyldt injektionssprøjte indeholdende solvens (den klare væske)
- Et hætteglas indeholdende GONAL-f (det hvide pulver)
- En kanyle til tilberedning
- En fin kanyle til injektion under huden

Medfølger ikke i pakningen:

- 2 spritservietter
- En beholder til skarpt affald

3. Tilbered opløsningen

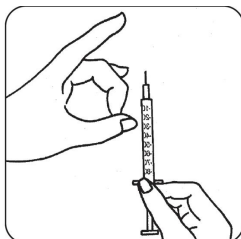
- Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset med pulver og fra den fyldte injektionssprøjte.
- Sæt kanylen til tilberedning på den fyldte injektionssprøjte, sæt den i hætteglasset med pulver og injicér langsomt al solvensen. Uden at fjerne injektionssprøjten skal man forsigtigt sætte væsken i hætteglasset i bevægelse. Må ikke omrystes.
- Kontrollér, at opløsningen er klar uden at indeholde partikler.
- Vend hætteglasset på hovedet og træk forsigtigt opløsningen tilbage i injektionssprøjten ved at trække i stemplet.
- Tag injektionssprøjten ud af hætteglasset og læg forsigtigt injektionssprøjten ned. Vær omhyggelig med ikke at berøre kanylen og lad ikke kanylen røre ved nogen overflader.



(Hvis du har fået ordineret mere end et hætteglas GONAL-f, indsprøjt igen forsigtig opløsningen ned i det næste pulver-hætteglas, indtil du har det foreskrevne antal af hætteglas med pulver opløst. Hvis du har fået lutropin alfa foreskrevet sammen med GONAL-f, kan du mikse de to produkter i stedet for at indsprøjte det hver for sig. Når du har opløst lutropin alfa pulveret, skal du trække opløsningen op i injektionssprøjten og indsprøjte den i hætteglasset med GONAL-f. Når pulveret er opløst træk opløsningen op i injektionssprøjten igen. Kontrollér at opløsningen er fri for partikler og brug den ikke hvis den ikke er klar. Op til 3 beholdere med pulver kan opløses i 1 ml solvens).

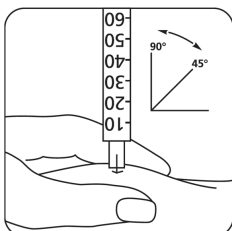
4. Forbered injektionssprøjten

- Skift til den fine kanylen.
- Fjern evt. luftbobler: Hvis du ser luftbobler i injektionssprøjten, hold denne med kanylen pegende opad, knips forsigtig på injektionssprøjten, indtil luften er samlet på toppen. Tryk på stemplet, indtil luftboblerne er væk.



5. Injektion af dosen

- Injicer straks opløsningen: Din læge eller sygeplejerske vil allerede have rådgivet dig mht. hvor du skal injicere (f.eks. maven, forsiden af låret). Vælg et nyt injektionssted hver dag for at mindske irritation af huden.
- Rens det valgte hudområde med en spritserviet og cirkulerende bevægelser.
- Klem huden sammen og indfør kanylen i en 45° til 90° vinkel ved at anvende en dartlignende bevægelse.
- Injicer under huden ved at presse forsigtigt på stemplet, som du har lært. Injicer ikke direkte ind i en vene. Brug så meget tid som du behøver til at injicere al opløsningen.
- Straks efter injektionen trækkes kanylen ud, rengør huden på injektionsstedet med cirkulerende bevægelser ved brug af en spritserviet.



6. Efter injektionen

Bortskaffelse af alle de brugte ting: Straks efter at du har afsluttet injektionen, kasseres alle kanylerne og de tomme hætteglas på forsvarlig vis og helst i beholderen til skarpt affald. Enhver form for ubrugt opløsning skal kasseres.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder tages GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), oplægning af en blanding af sædceller og ægceller i æggelederne ("*gamete intra-fallopian transfer*") eller "oplægning af befrugtede ægceller i æggelederne" ("*zygote intra-fallopian transfer*").

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem.

Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemidler vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium, benzylalkohol og latex

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Efter rekonstitution med den medfølgende opløsning, indeholder dette lægemiddel 1,23 mg benzylalkohol pr. 75 IE dosis, svarende til 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte, der indeholder solvens til rekonstitution, indeholder latex (naturgummi, tørt), som kan medføre svære allergiske reaktioner.

Der fås en præsentation (GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning) uden benzylalkohol og latex i tilfælde af, at du er overfølsom over for disse indholdsstoffer.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den tilberedte opløsning kan bruges til flere injektioner.
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du indsprøjter GONAL-f, før du kan injicere dig selv.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i slutningen af denne indlægsseddel i afsnittet: "Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens".

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE), som svarer til inddelingen af sprøjterne, som medfølger i pakningen.

Hvis du bruger en anden sprøjte, som viser milliliter (ml) i stedet for IE'er, kan du se den korrekte mængde til injektion i ml i følgende tabel:

Dosis, der skal injiceres (IE)	Volumen, der skal injiceres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5-75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virksomheden af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).
- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS, kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give bryst smerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under "Problemer med blodpropper").

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøkk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før lægemidlet er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når lægemidlet er opløst, kan den opbevares i højst 28 dage.

- Skriv datoen den dag, du tilbereder opløsningen, på hætteglasset med GONAL-f.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Brug ikke eventuelt ubrugt GONAL-f opløsning i hætteglasset efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal kasseres ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver må ikke blandes med andre former for lægemidler i den samme injektion.

GONAL-f 1.050 IE/1,75 ml pulver opløsning må ikke blandes med andre beholdere med GONAL-f i samme hætteglas eller injektionssprøjte.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hvert hætteglas indeholder 1 200 IE follitropin alfa.
- Efter opløsning er der 1 050 IE (77 mikrogram) follitropin alfa i 1,75 ml opløsning, hvilket betyder, at der er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH.
- Solvensen indeholder vand til injektionsvæsker samt benzylalkohol.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som et pulver og solvens, som bruges til at tilberede en injektionsvæske, opløsning.
- Pulveret er en hvid pellet i et multidosis-hætteglas.
- Solvensen er en farveløs væske i en fyldt injektionssprøjte, der indeholder 2 ml.
- GONAL-f leveres i pakninger med 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens samt 15 sprøjter til engangsbrug afmærket med internationale enheder (IE FSH).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

SÅDAN SKAL DU TILBEREDE OG TAGE GONAL-f PULVER OG SOLVENS

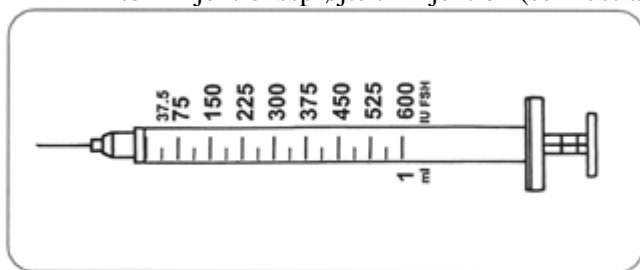
- Dette afsnit fortæller dig, hvordan du skal tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens.
- Læs først hele denne vejledning, inden du starter forberedelsen.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.

1. Vask dine hænder og find et rent område

- Det er vigtigt, at dine hænder og de ting, som du anvender er så rene som muligt.
- Et godt sted er et rent bord eller køkkenbord.

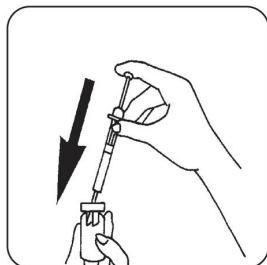
2. Saml alt du har brug for og læg det frem:

- 2 spritservietter
- Den fyldte injektionssprøjte indeholdende solvens (den klare væske)
- Hætteglasset indeholdende GONAL-f (det hvide pulver)
- En tom injektionssprøjte til injektion (se illustrationen herunder)



3. Forbered opløsningen

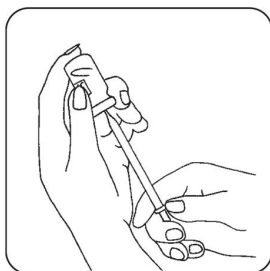
- Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset med pulver og fra den fyldte injektionssprøjte.
- Tag den fyldte injektionssprøjte, sæt kanylen i hætteglasset med pulver og injicér langsomt al solvensen i hætteglasset indeholdende pulveret.
- Tag injektionssprøjten ud af hætteglasset og smid den ud (sæt beskyttelseshætten på injektionssprøjten for at undgå skader).
- Dette hætteglas indeholder flere doser af GONAL-f. Du skal opbevare dette hætteglas i flere dage og kun tage den ordinerede dosis hver dag.



4. Forbered injektionssprøjten

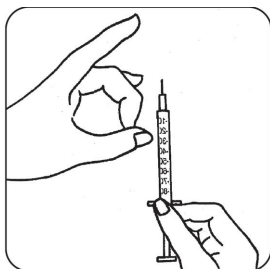
- Sæt forsigtigt væsken i hætteglasset med GONAL-f, som blev forberedt i trin 3, i bevægelse, ryst ikke. Kontrollér, at opløsningen er klar uden at indeholde partikler.
- Tag injektionssprøjten og fyld den med luft ved at trække stemplet til den korrekte dosis i internationale enheder (IE FSH).
- Stik kanylen ned i hætteglasset, vend hætteglasset på hovedet, og sprøjt luften ind i hætteglasset.

- Træk den ordinerede dosis af GONAL-f ind i injektionssprøjten ved at trække i stemplet, indtil det når den korrekte dosis i IE FSH.



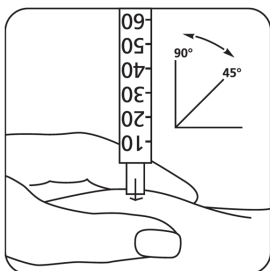
5. Fjernelse af luftbobler

- Hvis der er luftbobler i sprøjten, så hold injektionssprøjten med kanylen pegende opad, og knips forsigtigt på injektionssprøjten, indtil luften har samlet sig i toppen. Tryk stemplet ned, indtil luftboblerne er væk.



6. Injektion af dosen

- Injicer straks opløsningen: Din læge eller sygeplejerske vil allerede have rådgivet dig mht. hvor du skal injicere (f.eks. maven, forsiden af låret). Vælg et nyt injektionssted hver dag for at mindske irritation af huden.
- Rens det valgte hudområde med en spritserviet og cirkulerende bevægelser.
- Klem huden sammen og indfør kanylen i en 45° til 90° vinkel ved at anvende en dartlignende bevægelse.
- Injicer under huden ved at presse forsigtigt på stemplet, som du har lært. Injicer ikke direkte ind i en vene. Brug så meget tid som du behøver til at injicere al opløsningen.
- Straks efter injektionen trækkes kanylen ud, rengør huden på injektionsstedet med cirkulerende bevægelser ved brug af en spritserviet.



7. Efter injektionen

- Straks efter, at du har afsluttet injektionen, skal du kassere de brugte injektionssprøjter på forsvarlig vis, allerhelst i en kanylebøtte.
- Opbevar hætteglasset med den tilberedte opløsning på et sikkert sted. Du kan få brug for det igen. Den tilberedte opløsning er kun til dit eget brug og må ikke gives til andre.
- Ved flere injektioner med den opløste blanding af GONAL-f gentages trin 4 til 7.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder tages GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), oplægning af en blanding af sædceller og ægceller i æggelederne ("*gamete intra-fallopian transfer*") eller "oplægning af befrugtede ægceller i æggelederne" ("*zygote intra-fallopian transfer*").

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem.

Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemidler vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium, benzylalkohol og latex

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Efter rekonstitution med den medfølgende opløsning, indeholder dette lægemiddel 1,23 mg benzylalkohol pr. 75 IE dosis, svarende til 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Kanylebeskytteren til den fyldte injektionssprøjte, der indeholder solvens til rekonstitution, indeholder latex (naturgummi, tørt), som kan medføre svære allergiske reaktioner.

Der fås en præsentation (GONAL-f 75 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning) uden benzylalkohol og latex i tilfælde af, at du er overfølsom over for disse indholdsstoffer.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den tilberedte opløsning kan bruges til flere injektioner
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du indsprøjter GONAL-f, før du kan injicere dig selv.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i slutningen af denne indlægsseddel i afsnittet: "Sådan skal du tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens".

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE), som svarer til inddelingen af sprøjterne, som medfølger i pakningen.

Hvis du bruger en anden sprøjte, som viser milliliter (ml) i stedet for IE'er, kan du se den korrekte mængde til injektion i ml i følgende tabel:

Dosis, der skal injiceres (IE)	Volumen, der skal injiceres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5-75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).
- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS, kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give bryst smerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under "Problemer med blodpropper").

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøkk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før lægemidlet er opløst, må den ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når lægemidlet er opløst, kan den opbevares i højst 28 dage.

- Skriv datoen den dag, du tilbereder opløsningen, på hætteglasset med GONAL-f.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Brug ikke eventuelt ubrugt GONAL-f opløsning i hætteglasset efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal kasseres ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver må ikke blandes med andre former for lægemidler i den samme injektion.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver opløsning må ikke blandes med andre beholdere med GONAL-f i samme hætteglas eller injektionssprøjte.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hvert hætteglas indeholder 600 IE follitropin alfa.
- Efter opløsning er der 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml opløsning, hvilket betyder, at der er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH.
- Solvensen indeholder vand til injektionsvæsker samt benzylalkohol.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som et pulver og solvens, som bruges til at tilberede en injektionsvæske, opløsning.
- Pulveret er en hvid pellet i et multidosis-hætteglas.
- Solvensen er en farveløs væske i en fyldt injektionssprøjte, der indeholder 1 ml.
- GONAL-f leveres i pakninger med 1 hætteglas med pulver, 1 fyldt injektionssprøjte med solvens samt 6 sprøjter til engangsbrug afmærket med internationale enheder (IE FSH).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

SÅDAN SKAL DU TILBEREDE OG TAGE GONAL-f PULVER OG SOLVENS

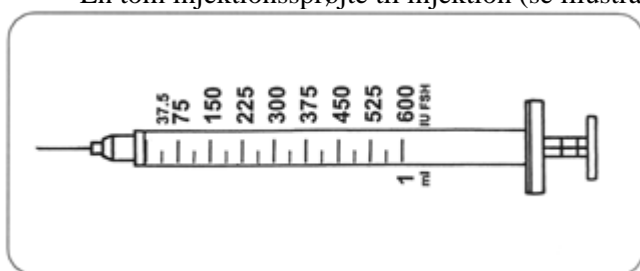
- Dette afsnit fortæller dig, hvordan du skal tilberede og tage GONAL-f pulver og solvens.
- Læs først hele denne vejledning, inden du starter forberedelsen.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.

1. Vask dine hænder og find et rent område

- Det er vigtigt, at dine hænder og de ting, som du anvender er så rene som muligt.
- Et godt sted er et rent bord eller køkkenbord.

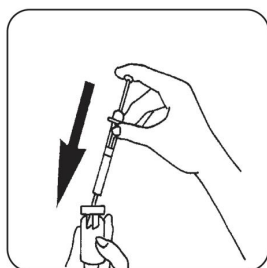
2. Saml alt du har brug for og læg det frem:

- 2 spritservietter
- Den fyldte injektionssprøjte indeholdende solvens (den klare væske)
- Hætteglasset indeholdende GONAL-f (det hvide pulver)
- En tom injektionssprøjte til injektion (se illustrationen herunder)



3. Forbered opløsningen

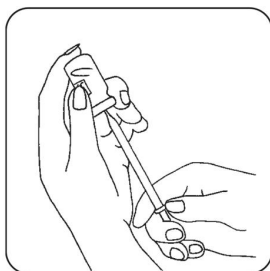
- Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset med pulver og fra den fyldte injektionssprøjte.
- Tag den fyldte injektionssprøjte, sæt kanylen i hætteglasset med pulver og injicér langsomt al solvensen i hætteglasset indeholdende pulveret.
- Tag injektionssprøjten ud af hætteglasset og smid den ud (sæt beskyttelseshætten på injektionssprøjten for at undgå skader.
- Dette hætteglas indeholder flere doser af GONAL-f. Du skal opbevare dette hætteglas i flere dage og kun tage den ordinerede dosis hver dag.



4. Forbered injektionssprøjten

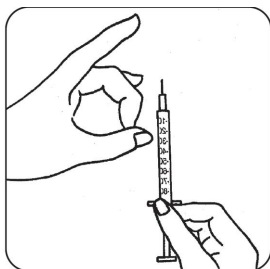
- Sæt forsigtigt væsken i hætteglasset med GONAL-f, som blev forberedt i trin 3, i bevægelse, ryst ikke. Kontrollér, at opløsningen er klar uden at indeholde partikler.
- Tag injektionssprøjten og fyld den med luft ved at trække stemplet til den korrekte dosis i internationale enheder (IE FSH).
- Stik kanylen ned i hætteglasset, vend hætteglasset på hovedet, og sprøjt luften ind i hætteglasset.

- Træk den ordinerede dosis af GONAL-f ind i injektionssprøjten ved at trække i stemplet, indtil det når den korrekte dosis i IE FSH.



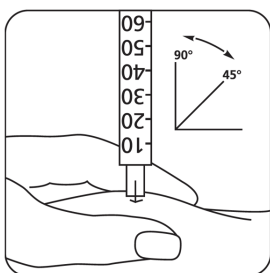
5. Fjernelse af luftbobler

- Hvis der er luftbobler i sprøjten, så hold injektionssprøjten med kanylen pegende opad, og knips forsigtigt på injektionssprøjten, indtil luften har samlet sig i toppen. Tryk stemplet ned, indtil luftboblerne er væk.



6. Injektion af dosen

- Injicer straks opløsningen: Din læge eller sygeplejerske vil allerede have rådgivet dig mht. hvor du skal injicere (f.eks. maven, forsiden af låret). Vælg et nyt injektionssted hver dag for at mindske irritation af huden.
- Rens det valgte hudområde med en spritserviet og cirkulerende bevægelser.
- Klem huden sammen og indfør kanylen i en 45° til 90° vinkel ved at anvende en dartlignende bevægelse.
- Injicer under huden ved at presse forsigtigt på stemplet, som du har lært. Injicer ikke direkte ind i en vene. Brug så meget tid som du behøver til at injicere al opløsningen.
- Straks efter injektionen trækkes kanylen ud, rengør huden på injektionsstedet med cirkulerende bevægelser ved brug af en spritserviet.



7. Efter injektionen

- Straks efter, at du har afsluttet injektionen, skal du kassere de brugte injektionssprøjter på forsvarlig vis, allerhelst i en kanylebøtte.
- Opbevar hætteglasset med den tilberedte opløsning på et sikkert sted. Du kan få brug for det igen. Den tilberedte opløsning er kun til dit eget brug og må ikke gives til andre.
- Ved flere injektioner med den opløste blanding af GONAL-f gentages trin 4 til 7.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder bruges GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), "*gamete intra-fallopian transfer*" eller "*zygote intra-fallopian transfer*".

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem. Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

- Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den fyldte pen kan bruges til flere injektioner.
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du bruger GONAL-f fyldt pen til at injicere lægemidlet.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i ”Brugervejledning”.

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, ”Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder:

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give brystmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under "Problemer med blodpropper").

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for produktets holdbarhed kan produktet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal kasseres, hvis produktet ikke er brugt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når først den er åbnet, skal pennen opbevares fra 2 °C til 25 °C i højst 28 dage. Brug ikke eventuelt ubrugt lægemidler i den fyldte pen efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal bortskaffes ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hver fyldt pen med flerdosis-cylinderampul indeholder 150 IE (11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
- Produktet leveres i pakninger med 1 fyldt pen samt 4 engangskanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

GONAL-f FYLDT PEN 150 IE/0,24 ml

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Follitropin alfa

Vigtige oplysninger om GONAL-f fyldt pen

- Læs brugervejledningen og indlægssedlen, før du bruger GONAL-f fyldt pen.
- Følg altid anvisningerne i brugervejledningen og din læges instruktioner, da anvisningerne kan være forskellige fra din tidligere erfaring. Disse oplysninger vil forhindre forkert behandling eller infektion pga. nålestik eller skade fra ituslået glas.
- GONAL-f fyldt pen er kun til subkutan injektion.
- Brug kun GONAL-f fyldt pen, hvis lægen instruerer dig i, hvordan den skal bruges korrekt.
- Din læge vil fortælle dig, hvor mange GONAL-f fyldte penne, du skal bruge for at gennemføre din behandling.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** viser antallet af internationale enheder eller IE'er, og viser dosis af follitropin alfa. Lægen vil fortælle dig, hvor mange IE'er follitropin alfa, du skal injicere hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** hjælper dig med at:
 - a. Indstille din ordinerede dosis (Fig. 1).
 - b. Kontrollere en fuldstændig injektion (Fig. 2).
 - c. Aflæse den resterende dosis, der skal injiceres med en ny pen (Fig. 3).
- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart efter hver injektion.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Genbrug ikke kanyler.

Del ikke pennen og/eller kanylerne med andre.

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Sådan skal du bruge dagbogen over behandling med GONAL-f fyldt pen

Der medfølger en dagbog over behandlingen sidst i brugsanvisningen. Anvend dagbogen over behandlingen for at registrere det injicerede volumen.

Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

- Registrer nummeret på behandlingsdagen (kolonne 1), dato (kolonne 2), tidspunkt (kolonne 3) og volumen af din pen (kolonne 4).
- Registrer din ordinerede dosis (kolonne 5).
- Kontrollér, at du indstiller den korrekte dosis før injektion (kolonne 6).
- Efter injektionen aflæses det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**.

- Bekræft at du får en fuldstændig injektion (kolonne 7) eller registrer det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**, hvis det ikke er "0" (kolonne 8).
- Når det er nødvendigt, skal du injicere dig selv med en ny pen, indstil din resterende dosis beskrevet i punktet "Volumen, der skal indstilles til en ny injektion" (kolonne 8).
- Registrer denne resterende dosis i punktet "**Indstillet injektionsvolumen**" (kolonne 6) i næste række.

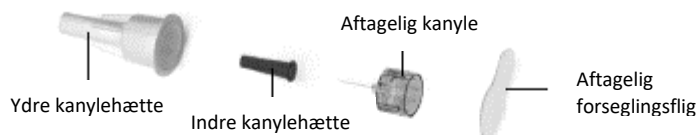
Ved at bruge din behandlingsdagbog til at registrere din(e) daglig(e) injektion(er) er du i stand til hver dag at verificere, at du får hele den ordinerede dosis.

Et eksempel på en dagbog over behandlingen:

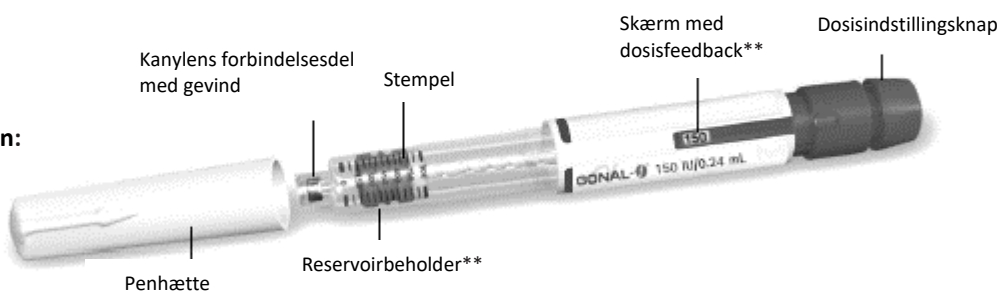
1 Nummer behandlings- dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 150 IE/0,24 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet til at injicere	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
#1	10/06	07:00	150 IE	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#2	11/06	07:00	150 IE	100	100	<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input checked="" type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde...50...med en ny pen
#2	11/06	07:00	150 IE	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen

Lær delene af din GONAL-f fyldte pen at kende

Din kanyle*:



Din fyldte pen:



*Kun til illustrationsformål.

**Tallene på skærmen med dosisfeedback og reservoirbeholderen repræsenterer antallet af internationale enheder (IE) af lægemidlet.

Trin 1 Samling af alt du har brug for

- 1.1 Lad den fyldte pen ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, så lægemidlet kan nå stuetemperatur.

Brug ikke en mikroovn eller andet varmeelement til at opvarme pennen.

- 1.2 Forbered et rent område og en flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, på et veloplyst sted.

- 1.3 Du skal også bruge (medfølger ikke i pakningen):

- Spritservietter og en beholder til skarpt affald (Fig. 4).

- 1.4 Vask dine hænder med sæbe og vand, og tør dem godt (Fig. 5).

- 1.5 Tag GONAL-f fyldt pen ud af pakningen med hånden.

Brug ikke redskaber, da redskaber kan beskadige pennen.

- 1.6 Kontrollér, at navnet GONAL-f står skrevet på den fyldte pen.

- 1.7 Kontrollér udløbsdatoen på pennens etiket (Fig. 6).

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis der ikke står GONAL-f på den fyldte pen.



Fig. 4



Fig. 5

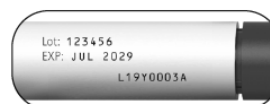


Fig. 6

Trin 2 Klargøring til injektion

- 2.1 Tag penhætten af (Fig. 7).

- 2.2 Kontrollér, at lægemidlet er klar, farveløs og ikke indeholder partikler.

Brug ikke den fyldte pen, hvis lægemidlet er misfarvet eller uklar, da det kan medføre en infektion.

- 2.3 Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback er indstillet til "0" (Fig. 8).

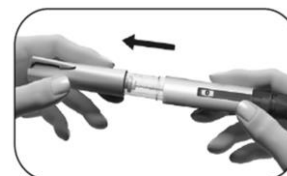


Fig. 7

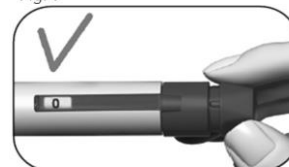


Fig. 8

Vælg dit injektionssted:

- 2.4 Din læge bør vise dig, hvilke injektionssteder du skal bruge i maveområdet (Fig. 9). For at minimere hudirritation vælges et forskelligt injektionssted hver dag.

- 2.5 Rens huden ved at tørre af med en spritserviet.

Berør eller tildæk ikke den rensede hud.

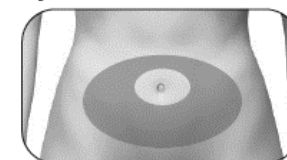


Fig. 9

Trin 3 Påsætning af kanylen

Vigtigt: Sørg altid for at anvende en ny kanyle til hver injektion. Genbrug af kanyler kan medføre infektion.

- 3.1 Tag en ny kanyle. Anvend kun de leverede kanyler "til engangsbrug".

- 3.2 Kontrollér, at den ydre kanylehætte ikke er beskadiget.

- 3.3 Hold godt fast om den ydre kanylehætte.



Fig. 10

3.4 Kontrollér, at den aftagelige forseglingsflig på den ydre kanylehætte ikke er beskadiget eller løs, og at udløbsdatoen ikke er overskredet (Fig. 10).

3.5 Fjern den aftagelige forseglingsflig (Fig. 11).

Brug ikke kanylen, hvis den er beskadiget, udløbsdatoen er overskredet, eller hvis den ydre kanylehætte eller den aftagelige forseglingsflig er beskadiget eller løs. Brug af kanyler, hvor udløbsdatoen er overskredet, eller kanyler med en beskadiget aftagelig forseglingsflig eller ydre kanylehætte kan medføre infektion. Smid den ud i beholderen til skarpt affald og tag en ny kanyle.

3.6 Skru den ydre kanylehætte på spidsen med gevindspidsen på GONAL-f fyldt pen, indtil du mærker en let modstand (Fig. 12).

Skru ikke kanylen for stramt på, da det så kan være svært at fjerne kanylen efter injektionen.

3.7 Fjern den ydre kanylehætte ved at trække forsigtigt i den (Fig. 13).

3.8 Sæt den til side til senere brug (Fig. 14).

Smid ikke den ydre kanylehætte væk, da den vil forhindre skade fra nålestik og infektion, når kanylen adskilles fra den fyldte pen.

3.9 Hold GONAL-f fyldt pen med kanylen pegende opad (Fig. 15).

3.10 Fjern forsigtigt den indre kanylebeskytter og smid den væk (Fig. 16).

Sæt ikke hætte på kanylen med den indre kanylebeskytter, da det kan medføre skade fra nålestik og infektion.

3.11 Inspicér kanylespidsen nøje for bittesmå dråber væske (Fig. 17).

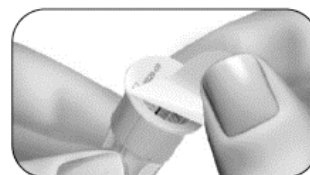


Fig. 11



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

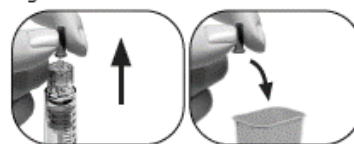


Fig. 15



Fig. 16

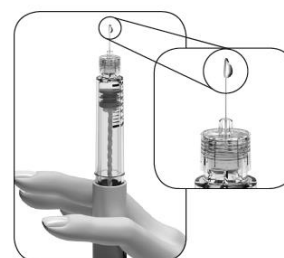
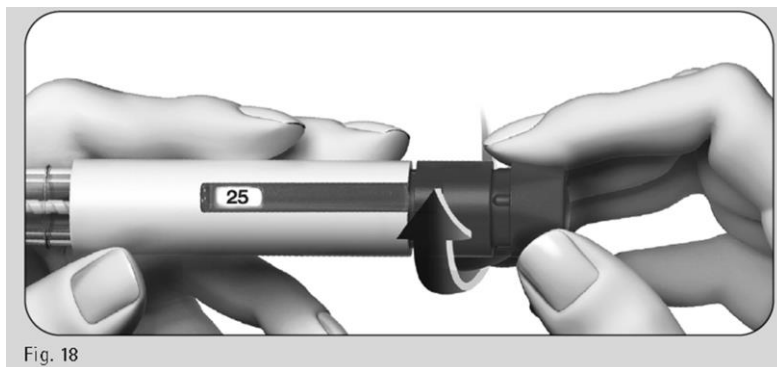


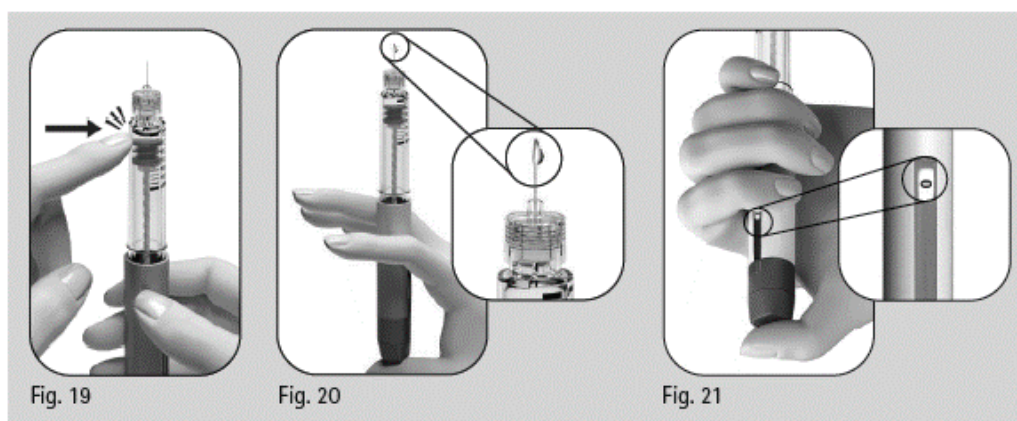
Fig. 17

Hvis	Så
Du bruger en ny pen	<p>Kontrollér for en lillebitte dråbe væske på kanylespidsen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hvis du ser en lillebitte dråbe væske, skal du fortsætte til Trin 4 Indstilling af dosis. Hvis du ikke ser en lillebitte dråbe på eller nær ved kanylespidsen, skal du gå videre til trinene i næste afsnit for at fjerne luft i systemet.
Du genbruger en pen	<p>Det er IKKE nødvendigt at kontrollere for en lillebitte dråbe væske. Gå videre direkte til Trin 4 Indstilling af dosis.</p>

Hvis du ikke ser bittesmå dråber væske på eller nær ved spidsen den første gang, du bruger en ny pen:



1. Drej forsigtigt dosisindstillingsknappen fremad, indtil du **aflæser "25"** på **skærmen med dosisfeedback** (Fig. 18).
 - Du kan dreje dosisknappen tilbage, hvis du drejer forbi "25".



2. Hold pennen med kanylen pegende opad.
3. Bank let på reservoirbeholderen (Fig. 19).
4. Tryk dosisindstillingsknappen **helt i bund**. En lillebitte dråbe væske vil vise sig ved kanylespidsen (Fig. 20).
5. Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser "0" (Fig. 21).
6. Fortsæt til **Trin 4 Indstilling af dosis**.

Hvis der ikke ses en lillebitte dråbe væske, skal du kontakte din læge.

Trin 4 Indstilling af dosis

Bemærk: Pennen indeholder 150 IE follitropin alfa. 150 IE-pennens maksimale dosisindstilling er 150 IE. Den laveste enkelt dosisindstilling er 12,5 IE, og dosis kan øges med 12,5 IE ad gangen.

- 4.1 Drej dosisindstillingsknappen indtil den ønskede dosis vises på skærmen med dosisfeedback.
 - Eksempel: Hvis den tilsigtede dosis er "150" IE, skal du bekræfte, at skærmen med dosisfeedback viser "150" (Fig. 22). Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

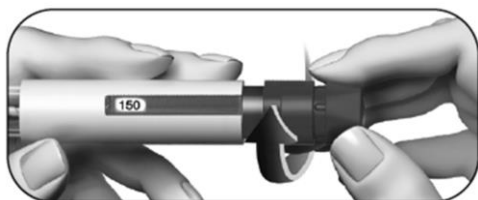


Fig. 22

- Drej dosisindstillingsknappen **fremad** for at opjustere (Fig. 22).

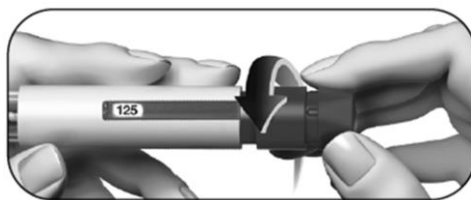


Fig. 23

- Du kan dreje dosisindstillingsknappen **tilbage**, hvis du drejer den forbi den tilsigtede dosis (Fig. 23).

4.2 Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser **hele din ordinerede dosis**, før du fortsætter med næste trin.

Trin 5 Injektion af dosis

Vigtigt: Injicer dosen efter instruktion fra din læge.

5.1 Tryk forsigtigt kanylen helt ind i huden (Fig. 24).

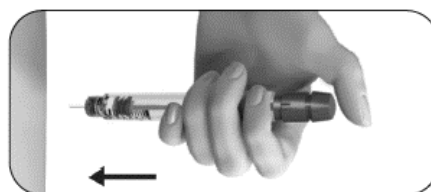


Fig. 24

5.2 Sæt tommelfingeren midt på dosisindstillingsknappen. **Tryk langsomt dosisindstillingsknappen helt i bund**, og hold den nede for at gennemføre hele injektionen (Fig. 25).

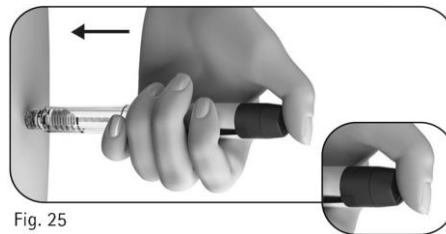


Fig. 25

Bemærk: Jo større dosis, jo længere vil det tage at injicere.

5.3 Hold dosisknappen nede i mindst 5 sekunder, før du fjerner kanylen fra huden (Fig. 26).

- Dosisnummeret vist på **skærmen med dosisfeedback** vil dreje tilbage til "0".
- Efter mindst 5 sekunder, trækkes kanylen ud af huden, **mens dosisindstillingsknappen holdes nede** (Fig. 27).
- Slip dosisindstillingsknappen, når kanylen er ude af huden.

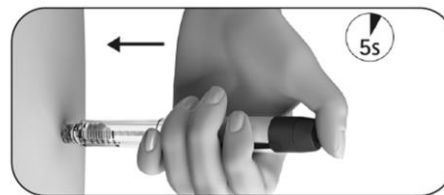


Fig. 26

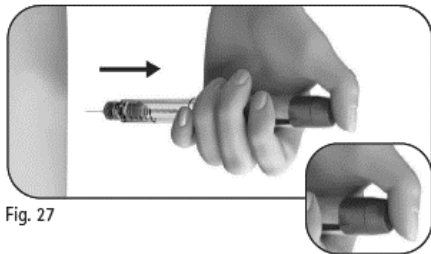


Fig. 27

Slip ikke dosisindstillingsknappen, før du har fjernet kanylen fra huden.

Trin 6 Fjernelse af kanylen efter hver injektion

6.1 Placer den ydre kanylehætte på en flad overflade.

6.2 Hold GONAL-f fyldt pen fast med en hånd, og sæt kanylen ind i den ydre kanylehætte (Fig. 28).

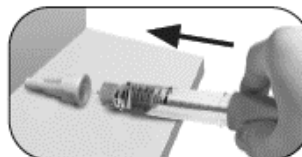


Fig. 28

- 6.3 Fortsæt med at trykke kanylen med hættten mod en fast overflade, indtil du hører et ”klik” (Fig. 29).
- 6.4 Tag fast i den ydre kanylehætte og skru kanylen af ved at dreje den i den modsatte retning (Fig. 30).
- 6.5 Bortskaf den brugte kanyle på sikker vis i en beholder til skarpt affald (Fig. 31). Håndter kanylen forsigtigt for at undgå at blive skadet af kanylen.

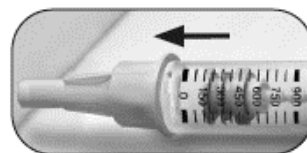


Fig. 29

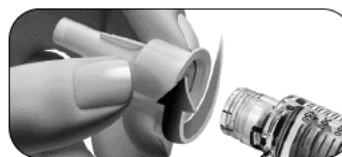


Fig. 30



Fig. 31

Genbrug eller del ikke en brugt kanyle.

Trin 7 Efter injektionen

- 7.1 Kontrollér, at du har givet en fuldstændig injektion:
- Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback viser ”0” (Fig. 32). Hvis skærmen med dosisfeedback viser ”0”, har du gennemført din dosis. Hvis skærmen med dosisfeedback viser et tal **større end ”0”**, er GONAL-f fyldte pen tom. Du har ikke fået hele din ordinerede dosis, og du skal udføre trin 7.2 herunder.
- 7.2 Udfør en delvis injektion (kun ved behov):
- Skærmen med dosisfeedback** vil vise det volumen, du skal injicere med en ny pen. I eksemplet vist herunder, er det manglende volumen ”50” IE (Fig. 33).
 - Gentag trin 1-8 for at give en fuldstændig injektion med en ny pen.



Fig. 32



Fig. 33

Trin 8 Opbevaring af GONAL-f fyldt pen

- 8.1 Sæt kanylehætten på pennen igen for at undgå infektion (Fig. 34).
- 8.2 Opbevar pennen med hættten påsat på et sikkert sted og som angivet i indlægssedlen.
- 8.3 Når pennen er tom, skal du spørge din læge, hvordan du skal aflevere den.

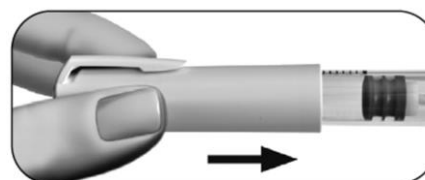


Fig. 34

Opbevar ikke pennen med kanylen påsat, da det kan medføre infektion.

Genbrug ikke GONAL-f fyldte pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

GONAL-f fyldt pen dagbog over behandlingen

1 Nummer behandlings-dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 150 IE/0,24 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					6 Volumen indstillet til injektion	8 Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	150 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen

Denne brugsanvisning blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder bruges GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), "*gamete intra-fallopian transfer*" eller "*zygote intra-fallopian transfer*".

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem. Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

- Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den fyldte pen kan bruges til flere injektioner.
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du bruger GONAL-f fyldt pen til at injicere lægemidlet.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i ”Brugervejledning”.

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, ”Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder:

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give brystmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under ”Problemer med blodpropper”).

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for produktets holdbarhed kan produktet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal kasseres, hvis produktet ikke er brugt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når først den er åbnet, skal pennen opbevares fra 2 °C til 25 °C i højst 28 dage. Brug ikke eventuelt ubrugt lægemidler i den fyldte pen efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal bortskaffes ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hver fyldt pen med flerdosis-cylinderampul indeholder 300 IE (22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
- Produktet leveres i pakninger med 1 fyldt pen samt 8 engangskanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

GONAL-f FYLDT PEN 300 IE/0,48 ml

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Follitropin alfa

Vigtige oplysninger om GONAL-f fyldt pen

- Læs brugervejledningen og indlægssedlen, før du bruger GONAL-f fyldt pen.
- Følg altid anvisningerne i brugervejledningen og din læges instruktioner, da anvisningerne kan være forskellige fra din tidligere erfaring. Disse oplysninger vil forhindre forkert behandling eller infektion pga. nålestik eller skade fra ituslået glas.
- GONAL-f fyldt pen er kun til subkutan injektion.
- Brug kun GONAL-f fyldt pen, hvis lægen instruerer dig i, hvordan den skal bruges korrekt.
- Din læge vil fortælle dig, hvor mange GONAL-f fyldte penne, du skal bruge for at gennemføre din behandling.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** viser antallet af internationale enheder eller IE'er, og viser dosis af follitropin alfa. Lægen vil fortælle dig, hvor mange IE'er follitropin alfa, du skal injicere hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** hjælper dig med at:
 - a. Indstille din ordinerede dosis (Fig. 1).
 - b. Kontrollere en fuldstændig injektion (Fig. 2).
 - c. Aflæse den resterende dosis, der skal injiceres med en ny pen (Fig. 3).
- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart efter hver injektion.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Genbrug ikke kanyler.

Del ikke pennen og/eller kanylerne med andre.

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Sådan skal du bruge dagbogen over behandling med GONAL-f fyldt pen

Der medfølger en dagbog over behandlingen sidst i brugsanvisningen. Anvend dagbogen over behandlingen for at registrere det injicerede volumen.

Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

- Registrer nummeret på behandlingsdagen (kolonne 1), dato (kolonne 2), tidspunkt (kolonne 3) og volumen af din pen (kolonne 4).
- Registrer din ordinerede dosis (kolonne 5).
- Kontrollér, at du indstiller den korrekte dosis før injektion (kolonne 6).
- Efter injektionen aflæses det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**.

- Bekræft at du får en fuldstændig injektion (kolonne 7) eller registrer det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**, hvis det ikke er "0" (kolonne 8).
- Når det er nødvendigt, skal du injicere dig selv med en ny pen, indstil din resterende dosis beskrevet i punktet "Volumen, der skal indstilles til en ny injektion" (kolonne 8).
- Registrer denne resterende dosis i punktet "**Indstillet injektionsvolumen**" (kolonne 6) i næste række.

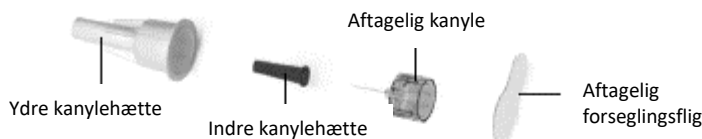
Ved at bruge din behandlingsdagbog til at registrere din(e) daglig(e) injektion(er) er du i stand til hver dag at verificere, at du får hele den ordinerede dosis.

Et eksempel på en dagbog over behandlingen:

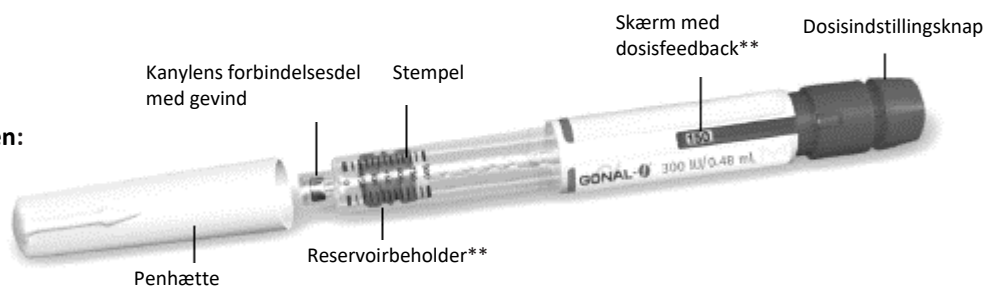
1 Nummer behandlings- dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 300 IE/0,48 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet til at injicere	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
#1	10/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#2	11/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#3	12/06	07:00	300 IE	125	125	<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input checked="" type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde...75...med en ny pen
#3	12/06	07:00	300 IE	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen

Lær delene af din GONAL-f fyldte pen at kende

Din kanyle*:



Din fyldte pen:



*Kun til illustrationsformål. De leverede kanyler kan se lidt anderledes ud.

Tallene på **skærmen med dosisfeedback og reservoirbeholderen repræsenterer antallet af internationale enheder (IE) af lægemidlet.

Trin 1 Samling af alt du har brug for

- 1.1 Lad den fyldte pen ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, så lægemidlet kan nå stuetemperatur.

Brug ikke en mikroovn eller andet varmeelement til at opvarme pennen.

- 1.2 Forbered et rent område og en flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, på et veloplyst sted.

- 1.3 Du skal også bruge (medfølger ikke i pakningen):

- Spritservietter og en beholder til skarpt affald (Fig. 4).

- 1.4 Vask dine hænder med sæbe og vand, og tør dem godt (Fig. 5).

- 1.5 Tag GONAL-f fyldt pen ud af pakningen med hånden.

Brug ikke redskaber, da redskaber kan beskadige pennen.

- 1.6 Kontrollér, at navnet GONAL-f står skrevet på den fyldte pen.

- 1.7 Kontrollér udløbsdatoen på pennens etiket (Fig. 6).

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis der ikke står GONAL-f på den fyldte pen.



Fig. 4



Fig. 5

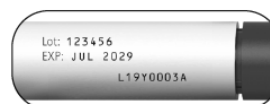


Fig. 6

Trin 2 Klargøring til injektion

- 2.1 Tag penhætten af (Fig. 7).

- 2.2 Kontrollér, at lægemidlet er klar, farveløs og ikke indeholder partikler.

Brug ikke den fyldte pen, hvis lægemidlet er misfarvet eller uklar, da det kan medføre en infektion.

- 2.3 Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback er indstillet til "0" (Fig. 8).

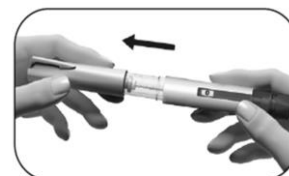


Fig. 7

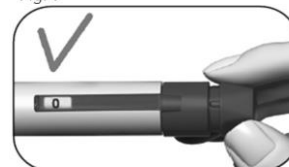


Fig. 8

Vælg dit injektionssted:

- 2.4 Din læge bør vise dig, hvilke injektionssteder du skal bruge i maveområdet (Fig. 9). For at minimere hudirritation vælges et forskelligt injektionssted hver dag.

- 2.5 Rens huden ved at tørre af med en spritserviet.

Berør eller tildæk ikke den rensede hud.

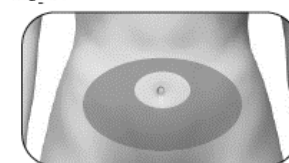


Fig. 9

Trin 3 Påsætning af kanylen

Vigtigt: Sørg altid for at anvende en ny kanyle til hver injektion. Genbrug af kanyler kan medføre infektion.

- 3.1 Tag en ny kanyle. Anvend kun de leverede kanyler "til engangsbrug".

- 3.2 Kontrollér, at den ydre kanylehætte ikke er beskadiget.

- 3.3 Hold godt fast om den ydre kanylehætte.



Fig. 10

3.4 Kontrollér, at den aftagelige forseglingsflig på den ydre kanylehætte ikke er beskadiget eller løs, og at udløbsdatoen ikke er overskredet (Fig. 10).

3.5 Fjern den aftagelige forseglingsflig (Fig. 11).

Brug ikke kanylen, hvis den er beskadiget, udløbsdatoen er overskredet, eller hvis den ydre kanylehætte eller den aftagelige forseglingsflig er beskadiget eller løs. Brug af kanyler, hvor udløbsdatoen er overskredet, eller kanyler med en beskadiget aftagelig forseglingsflig eller ydre kanylehætte kan medføre infektion. Smid den ud i beholderen til skarpt affald og tag en ny kanyle.

3.6 Skru den ydre kanylehætte på spidsen med gevindspidsen på GONAL-f fyldt pen, indtil du mærker en let modstand (Fig. 12).

Skru ikke kanylen for stramt på, da det så kan være svært at fjerne kanylen efter injektionen.

3.7 Fjern den ydre kanylehætte ved at trække forsigtigt i den (Fig. 13).

3.8 Sæt den til side til senere brug (Fig. 14).

Smid ikke den ydre kanylehætte væk, da den vil forhindre skade fra nålestik og infektion, når kanylen adskilles fra den fyldte pen.

3.9 Hold GONAL-f fyldt pen med kanylen pegende opad (Fig. 15).

3.10 Fjern forsigtigt den indre kanylebeskytter og smid den væk (Fig. 16).

Sæt ikke hætte på kanylen med den indre kanylebeskytter, da det kan medføre skade fra nålestik og infektion.

3.11 Inspicér kanylespidsen nøje for bittesmå dråber væske (Fig. 17).

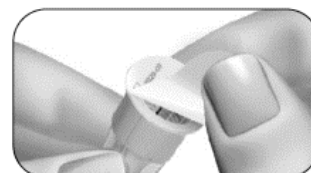


Fig. 11



Fig. 12

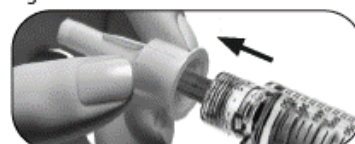


Fig. 13



Fig. 14

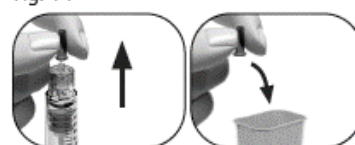


Fig. 15



Fig. 16

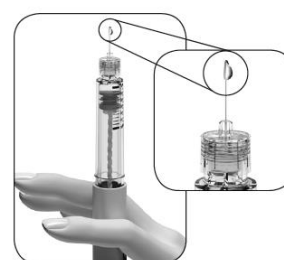
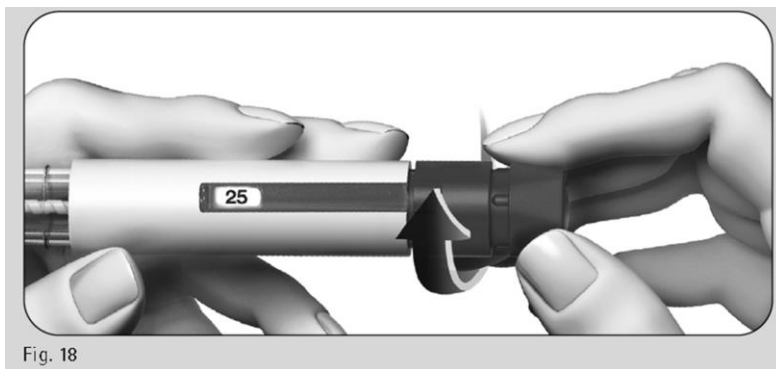


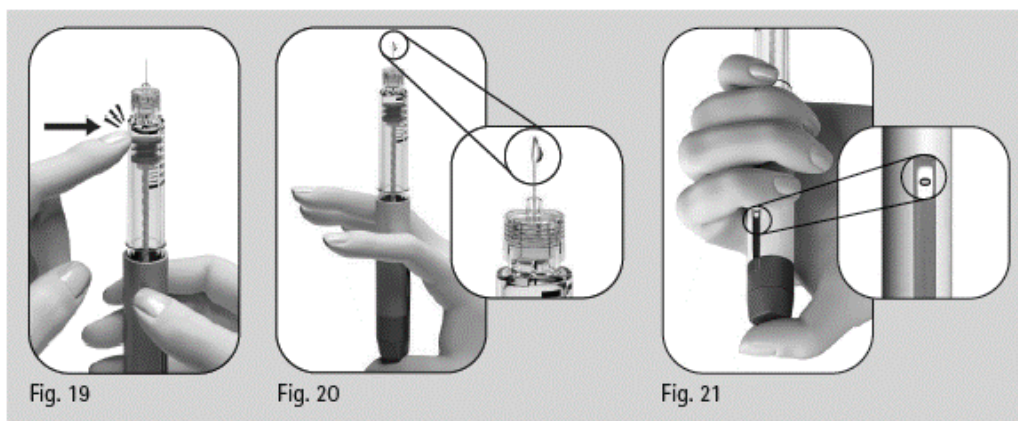
Fig. 17

Hvis	Så
Du bruger en ny pen	<p>Kontrollér for en lillebitte dråbe væske på kanylespidsen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hvis du ser en lillebitte dråbe væske, skal du fortsætte til Trin 4 Indstilling af dosis. Hvis du ikke ser en lillebitte dråbe på eller nær ved kanylespidsen, skal du gå videre til trinene i næste afsnit for at fjerne luft i systemet.
Du genbruger en pen	<p>Det er IKKE nødvendigt at kontrollere for en lillebitte dråbe væske. Gå videre direkte til Trin 4 Indstilling af dosis.</p>

Hvis du ikke ser bittesmå dråber væske på eller nær ved spidsen den første gang, du bruger en ny pen:



1. Drej forsigtigt dosisindstillingsknappen fremad, indtil du **aflæser "25"** på **skærmen med dosisfeedback** (Fig. 18).
 - Du kan dreje dosisknappen tilbage, hvis du drejer forbi "25".



2. Hold pennen med kanylen pegende opad.
3. Bank let på reservoirbeholderen (Fig. 19).
4. Tryk dosisindstillingsknappen **helt i bund**. En lillebitte dråbe væske vil vise sig ved kanylespidsen (Fig. 20).
5. Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser "0" (Fig. 21).
6. Fortsæt til **Trin 4 Indstilling af dosis**.

Hvis der ikke ses en lillebitte dråbe væske, skal du kontakte din læge.

Trin 4 Indstilling af dosis

Bemærk: Pennen indeholder 300 IE follitropin alfa. 300 IE-pennens maksimale dosisindstilling er 300 IE. Den laveste enkelt dosisindstilling er 12,5 IE, og dosis kan øges med 12,5 IE ad gangen.

- 4.1 Drej dosisindstillingsknappen indtil den ønskede dosis vises på skærmen med dosisfeedback.
 - Eksempel: Hvis den tilsigtede dosis er "150" IE, skal du bekræfte, at skærmen med dosisfeedback viser "150" (Fig. 22). Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

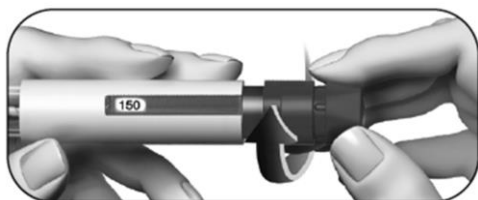


Fig. 22

- Drej dosisindstillingsknappen **fremad** for at opjustere (Fig. 22).

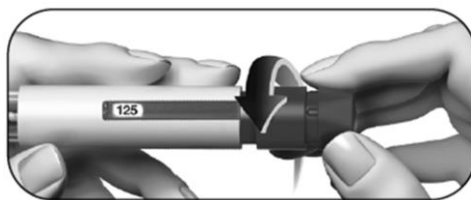


Fig. 23

- Du kan dreje dosisindstillingsknappen **tilbage**, hvis du drejer den forbi den tilsigtede dosis (Fig. 23).

4.2 Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser **hele din ordinerede dosis**, før du fortsætter med næste trin.

Trin 5 Injektion af dosis

Vigtigt: Injicer dosen efter instruktion fra din læge.

5.1 Tryk forsigtigt kanylen helt ind i huden (Fig. 24).

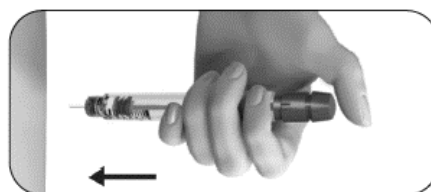


Fig. 24

5.2 Sæt tommelfingeren midt på dosisindstillingsknappen. **Tryk langsomt dosisindstillingsknappen helt i bund**, og hold den nede for at gennemføre hele injektionen (Fig. 25).

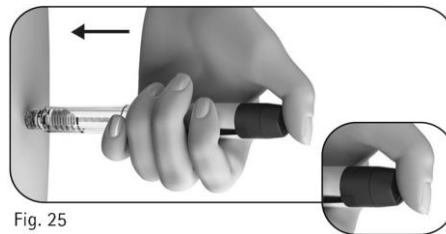


Fig. 25

Bemærk: Jo større dosis, jo længere vil det tage at injicere.

5.3 Hold dosisknappen nede i mindst 5 sekunder, før du fjerner kanylen fra huden (Fig. 26).

- Dosisnummeret vist på **skærmen med dosisfeedback** vil dreje tilbage til "0".
- Efter mindst 5 sekunder, trækkes kanylen ud af huden, **mens dosisindstillingsknappen holdes nede** (Fig. 27).
- Slip dosisindstillingsknappen, når kanylen er ude af huden.

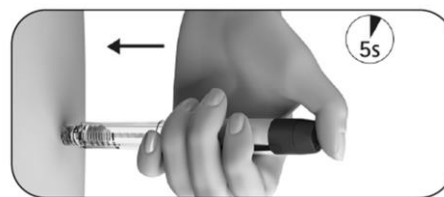


Fig. 26

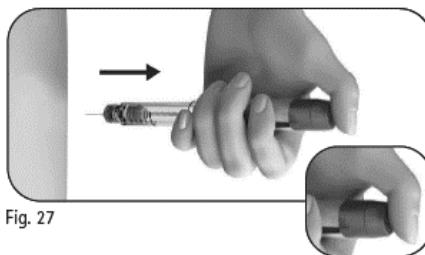


Fig. 27

Slip ikke dosisindstillingsknappen, før du har fjernet kanylen fra huden.

Trin 6 Fjernelse af kanylen efter hver injektion

6.1 Placer den ydre kanylehætte på en flad overflade.

6.2 Hold GONAL-f fyldt pen fast med en hånd, og sæt kanylen ind i den ydre kanylehætte (Fig. 28).

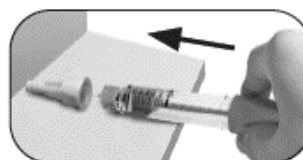


Fig. 28

- 6.3 Fortsæt med at trykke kanylen med hættten mod en fast overflade, indtil du hører et ”klik” (Fig. 29).
- 6.4 Tag fast i den ydre kanylehætte og skru kanylen af ved at dreje den i den modsatte retning (Fig. 30).
- 6.5 Bortskaf den brugte kanyle på sikker vis i en beholder til skarpt affald (Fig. 31). Håndter kanylen forsigtigt for at undgå at blive skadet af kanylen.

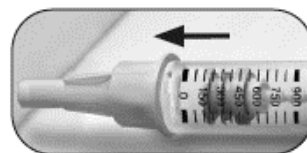


Fig. 29

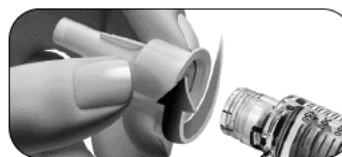


Fig. 30



Fig. 31

Genbrug eller del ikke en brugt kanyle.

Trin 7 Efter injektionen

- 7.1 Kontrollér, at du har givet en fuldstændig injektion:
- Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback viser ”0” (Fig. 32). Hvis skærmen med dosisfeedback viser ”0”, har du gennemført din dosis. Hvis skærmen med dosisfeedback viser et tal **større end ”0”**, er GONAL-f fyldte pen tom. Du har ikke fået hele din ordinerede dosis, og du skal udføre trin 7.2 herunder.
- 7.2 Udfør en delvis injektion (kun ved behov):
- Skærmen med dosisfeedback** vil vise det volumen, du skal injicere med en ny pen. I eksemplet vist herunder, er det manglende volumen ”50” IE (Fig. 33).
 - Gentag trin 1-8 for at give en fuldstændig injektion med en ny pen.



Fig. 32



Fig. 33

Trin 8 Opbevaring af GONAL-f fyldt pen

- 8.1 Sæt kanylehætten på pennen igen for at undgå infektion (Fig. 34).
- 8.2 Opbevar pennen med hættten påsat på et sikkert sted og som angivet i indlægssedlen.
- 8.3 Når pennen er tom, skal du spørge din læge, hvordan du skal aflevere den.

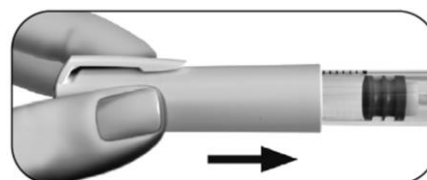



Fig. 34

Opbevar ikke pennen med kanylen påsat, da det kan medføre infektion.

Genbrug ikke GONAL-f fyldte pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

GONAL-f fyldt pen dagbog over behandlingen

1 Nummer behandlings-dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 300 IE/0,48 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet til injektion	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	300 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen

Denne brugsanvisning blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder bruges GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), "*gamete intra-fallopian transfer*" eller "*zygote intra-fallopian transfer*".

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem. Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

- Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den fyldte pen kan bruges til flere injektioner.
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du bruger GONAL-f fyldt pen til at injicere lægemidlet.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i ”Brugervejledning”.

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, ”Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder:

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give brystmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under ”Problemer med blodpropper”).

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for produktets holdbarhed kan produktet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal kasseres, hvis produktet ikke er brugt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når først den er åbnet, skal pennen opbevares fra 2 °C til 25 °C i højst 28 dage. Brug ikke eventuelt ubrugt lægemidler i den fyldte pen efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal bortskaffes ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hver fyldt pen med flerdosis-cylinderampul indeholder 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
- Produktet leveres i pakninger med 1 fyldt pen samt 12 engangskanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

GONAL-f FYLDT PEN 450 IE/0,72 ml

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Follitropin alfa

Vigtige oplysninger om GONAL-f fyldt pen

- Læs brugervejledningen og indlægssedlen, før du bruger GONAL-f fyldt pen.
- Følg altid anvisningerne i brugervejledningen og din læges instruktioner, da anvisningerne kan være forskellige fra din tidligere erfaring. Disse oplysninger vil forhindre forkert behandling eller infektion pga. nålestik eller skade fra ituslået glas.
- GONAL-f fyldt pen er kun til subkutan injektion.
- Brug kun GONAL-f fyldt pen, hvis lægen instruerer dig i, hvordan den skal bruges korrekt.
- Din læge vil fortælle dig, hvor mange GONAL-f fyldte penne, du skal bruge for at gennemføre din behandling.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** viser antallet af internationale enheder eller IE'er, og viser dosis af follitropin alfa. Lægen vil fortælle dig, hvor mange IE'er follitropin alfa, du skal injicere hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** hjælper dig med at:
 - a. Indstille din ordinerede dosis (Fig. 1).
 - b. Kontrollere en fuldstændig injektion (Fig. 2).
 - c. Aflæse den resterende dosis, der skal injiceres med en ny pen (Fig. 3).
- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart efter hver injektion.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Genbrug ikke kanyler.

Del ikke pennen og/eller kanylerne med andre.

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Sådan skal du bruge dagbogen over behandling med GONAL-f fyldt pen

Der medfølger en dagbog over behandlingen sidst i brugsanvisningen. Anvend dagbogen over behandlingen for at registrere det injicerede volumen.

Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

- Registrer nummeret på behandlingsdagen (kolonne 1), dato (kolonne 2), tidspunkt (kolonne 3) og volumen af din pen (kolonne 4).
- Registrer din ordinerede dosis (kolonne 5).
- Kontrollér, at du indstiller den korrekte dosis før injektion (kolonne 6).
- Efter injektionen aflæses det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**.

- Bekræft at du får en fuldstændig injektion (kolonne 7) eller registrer det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**, hvis det ikke er "0" (kolonne 8).
- Når det er nødvendigt, skal du injicere dig selv med en ny pen, indstil din resterende dosis beskrevet i punktet "Volumen, der skal indstilles til en ny injektion" (kolonne 8).
- Registrer denne resterende dosis i punktet "**Indstillet injektionsvolumen**" (kolonne 6) i næste række.

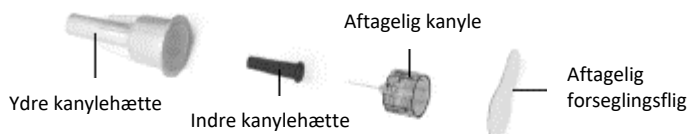
Ved at bruge din behandlingsdagbog til at registrere din(e) daglig(e) injektion(er) er du i stand til hver dag at verificere, at du får hele den ordinerede dosis.

Et eksempel på en dagbog over behandlingen:

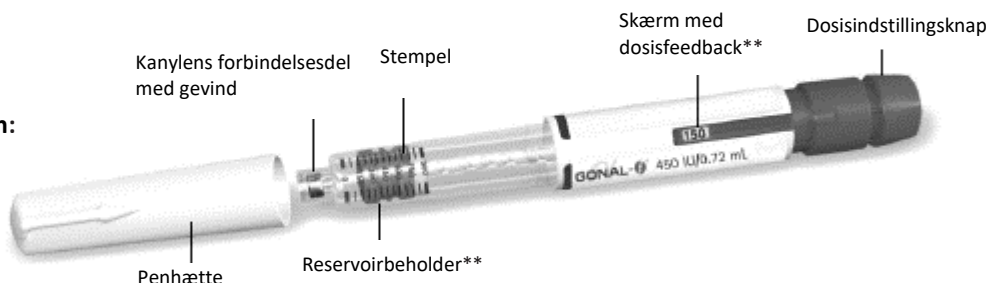
1 Nummer behandlingsdag	2 Dato	3 Tidspunkt	4 Penvolumen 450 IE/0,72 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet til at injicere	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
#1	10/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#2	11/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#3	12/06	07:00	450 IE	175	175	<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input checked="" type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde...75...med en ny pen
#3	12/06	07:00	450 IE	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen

Lær delene af din GONAL-f fyldte pen at kende

Din kanyle*:



Din fyldte pen:



*Kun til illustrationsformål. De leverede kanyler kan se lidt anderledes ud.

**Tallene på skærmen med dosisfeedback og reservoirbeholderen repræsenterer antallet af internationale enheder (IE) af lægemidlet.

Trin 1 Samling af alt du har brug for

- 1.1 Lad den fyldte pen ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, så lægemidlet kan nå stuetemperatur.

Brug ikke en mikroovn eller andet varmeelement til at opvarme pennen.

- 1.2 Forbered et rent område og en flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, på et veloplyst sted.

- 1.3 Du skal også bruge (medfølger ikke i pakningen):

- Spritservietter og en beholder til skarpt affald (Fig. 4).

- 1.4 Vask dine hænder med sæbe og vand, og tør dem godt (Fig. 5).

- 1.5 Tag GONAL-f fyldt pen ud af pakningen med hånden.

Brug ikke redskaber, da redskaber kan beskadige pennen.

- 1.6 Kontrollér, at navnet GONAL-f står skrevet på den fyldte pen.

- 1.7 Kontrollér udløbsdatoen på pennens etiket (Fig. 6).

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis der ikke står GONAL-f på den fyldte pen.



Fig. 4



Fig. 5

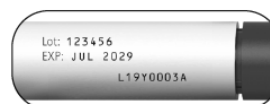


Fig. 6

Trin 2 Klargøring til injektion

- 2.1 Tag penhætten af (Fig. 7).

- 2.2 Kontrollér, at lægemidlet er klar, farveløs og ikke indeholder partikler.

Brug ikke den fyldte pen, hvis lægemidlet er misfarvet eller uklar, da det kan medføre en infektion.

- 2.3 Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback er indstillet til "0" (Fig. 8).

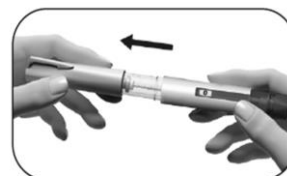


Fig. 7

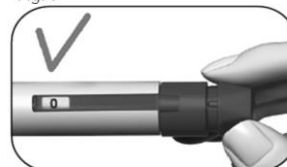


Fig. 8

Vælg dit injektionssted:

- 2.4 Din læge bør vise dig, hvilke injektionssteder du skal bruge i maveområdet (Fig. 9). For at minimere hudirritation vælges et forskelligt injektionssted hver dag.

- 2.5 Rens huden ved at tørre af med en spritserviet.

Berør eller tildæk ikke den rensede hud.

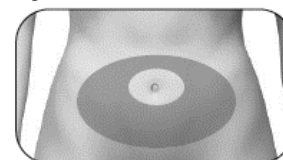


Fig. 9

Trin 3 Påsætning af kanylen

Vigtigt: Sørg altid for at anvende en ny kanyle til hver injektion. Genbrug af kanyler kan medføre infektion.

- 3.1 Tag en ny kanyle. Anvend kun de leverede kanyler "til engangsbrug".

- 3.2 Kontrollér, at den ydre kanylehætte ikke er beskadiget.

- 3.3 Hold godt fast om den ydre kanylehætte.

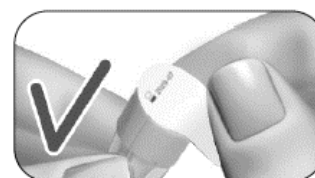


Fig. 10

3.4 Kontrollér, at den aftagelige forseglingsflig på den ydre kanylehætte ikke er beskadiget eller løs, og at udløbsdatoen ikke er overskredet (Fig. 10).

3.5 Fjern den aftagelige forseglingsflig (Fig. 11).

Brug ikke kanylen, hvis den er beskadiget, udløbsdatoen er overskredet, eller hvis den ydre kanylehætte eller den aftagelige forseglingsflig er beskadiget eller løs. Brug af kanyler, hvor udløbsdatoen er overskredet, eller kanyler med en beskadiget aftagelig forseglingsflig eller ydre kanylehætte kan medføre infektion. Smid den ud i beholderen til skarpt affald og tag en ny kanyle.

3.6 Skru den ydre kanylehætte på spidsen med gevindspidsen på GONAL-f fyldt pen, indtil du mærker en let modstand (Fig. 12).

Skru ikke kanylen for stramt på, da det så kan være svært at fjerne kanylen efter injektionen.

3.7 Fjern den ydre kanylehætte ved at trække forsigtigt i den (Fig. 13).

3.8 Sæt den til side til senere brug (Fig. 14).

Smid ikke den ydre kanylehætte væk, da den vil forhindre skade fra nålestik og infektion, når kanylen adskilles fra den fyldte pen.

3.9 Hold GONAL-f fyldt pen med kanylen pegende opad (Fig. 15).

3.10 Fjern forsigtigt den indre kanylebeskytter og smid den væk (Fig. 16).

Sæt ikke hætte på kanylen med den indre kanylebeskytter, da det kan medføre skade fra nålestik og infektion.

3.11 Inspicér kanylespidsen nøje for bittesmå dråber væske (Fig. 17).

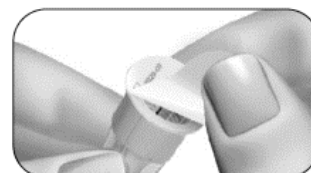


Fig. 11



Fig. 12

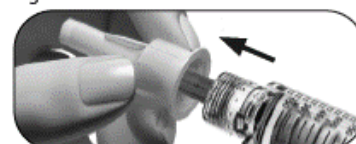


Fig. 13

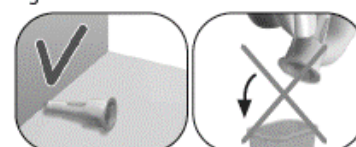


Fig. 14

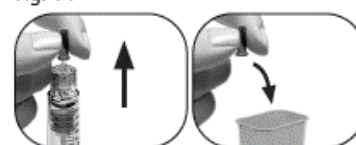


Fig. 15



Fig. 16

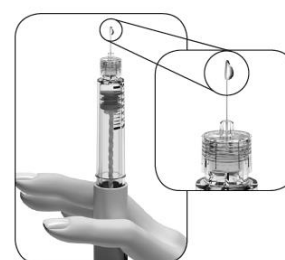
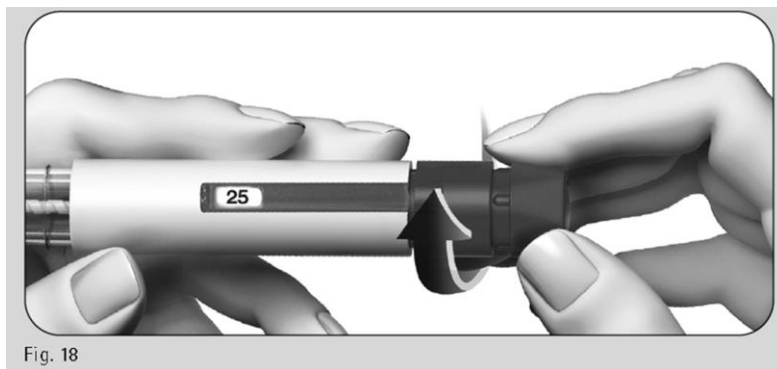


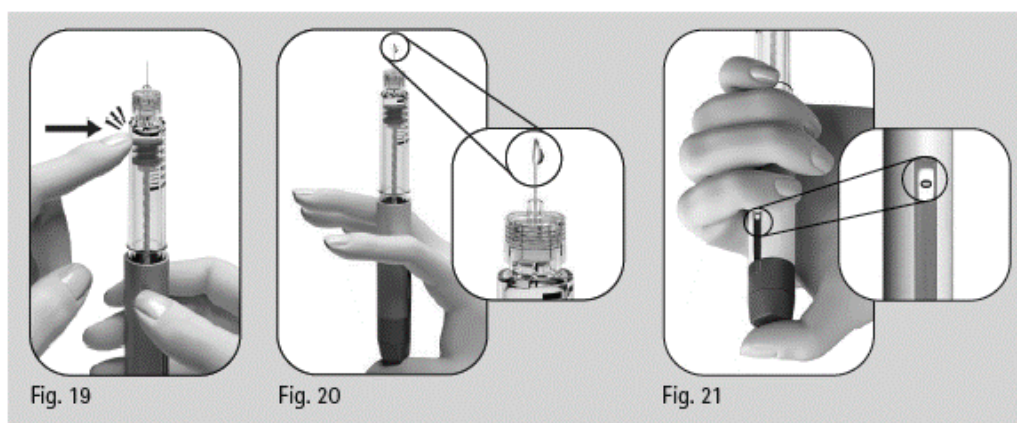
Fig. 17

Hvis	Så
Du bruger en ny pen	<p>Kontrollér for en lillebitte dråbe væske på kanylespidsen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hvis du ser en lillebitte dråbe væske, skal du fortsætte til Trin 4 Indstilling af dosis. Hvis du ikke ser en lillebitte dråbe på eller nær ved kanylespidsen, skal du gå videre til trinene i næste afsnit for at fjerne luft i systemet.
Du genbruger en pen	<p>Det er IKKE nødvendigt at kontrollere for en lillebitte dråbe væske. Gå videre direkte til Trin 4 Indstilling af dosis.</p>

Hvis du ikke ser bittesmå dråber væske på eller nær ved spidsen den første gang, du bruger en ny pen:



1. Drej forsigtigt dosisindstillingsknappen fremad, indtil du **aflæser "25"** på **skærmen med dosisfeedback** (Fig. 18).
 - Du kan dreje dosisknappen tilbage, hvis du drejer forbi "25".



2. Hold pennen med kanylen pegende opad.
3. Bank let på reservoirbeholderen (Fig. 19).
4. Tryk dosisindstillingsknappen **helt i bund**. En lillebitte dråbe væske vil vise sig ved kanylespidsen (Fig. 20).
5. Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser "0" (Fig. 21).
6. Fortsæt til **Trin 4 Indstilling af dosis**.

Hvis der ikke ses en lillebitte dråbe væske, skal du kontakte din læge.

Trin 4 Indstilling af dosis

Bemærk: Pennen indeholder 450 IE follitropin alfa. 450 IE-pennens maksimale dosisindstilling er 450 IE. Den laveste enkelt dosisindstilling er 12,5 IE, og dosis kan øges med 12,5 IE ad gangen.

- 4.1 Drej dosisindstillingsknappen indtil den ønskede dosis vises på skærmen med dosisfeedback.
 - Eksempel: Hvis den tilsigtede dosis er "150" IE, skal du bekræfte, at skærmen med dosisfeedback viser "150" (Fig. 22). Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

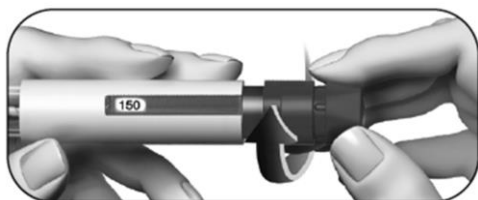


Fig. 22

- Drej dosisindstillingsknappen **fremad** for at opjustere (Fig. 22).

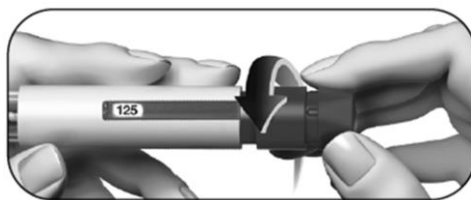


Fig. 23

- Du kan dreje dosisindstillingsknappen **tilbage**, hvis du drejer den forbi den tilsigtede dosis (Fig. 23).

4.2 Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser **hele din ordinerede dosis**, før du fortsætter med næste trin.

Trin 5 Injektion af dosis

Vigtigt: Injicer dosen efter instruktion fra din læge.

5.1 Tryk forsigtigt kanylen helt ind i huden (Fig. 24).

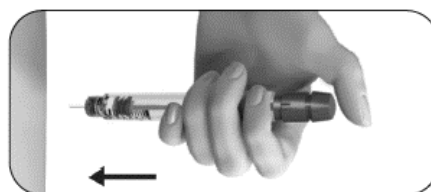


Fig. 24

5.2 Sæt tommelfingeren midt på dosisindstillingsknappen. **Tryk langsomt dosisindstillingsknappen helt i bund**, og hold den nede for at gennemføre hele injektionen (Fig. 25).

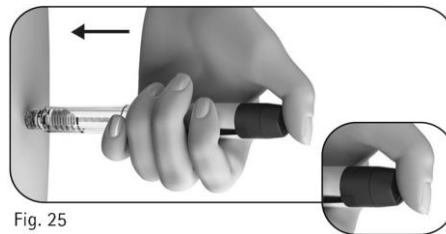


Fig. 25

Bemærk: Jo større dosis, jo længere vil det tage at injicere.

5.3 Hold dosisknappen nede i mindst 5 sekunder, før du fjerner kanylen fra huden (Fig. 26).

- Dosisnummeret vist på **skærmen med dosisfeedback** vil dreje tilbage til "0".
- Efter mindst 5 sekunder, trækkes kanylen ud af huden, **mens dosisindstillingsknappen holdes nede** (Fig. 27).
- Slip dosisindstillingsknappen, når kanylen er ude af huden.

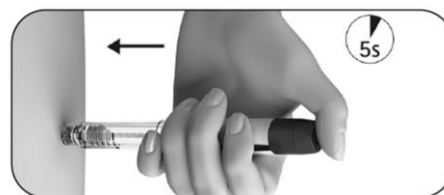


Fig. 26

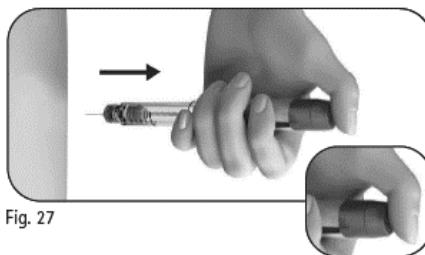


Fig. 27

Slip ikke dosisindstillingsknappen, før du har fjernet kanylen fra huden.

Trin 6 Fjernelse af kanylen efter hver injektion

6.1 Placer den ydre kanylehætte på en flad overflade.

6.2 Hold GONAL-f fyldt pen fast med en hånd, og sæt kanylen ind i den ydre kanylehætte (Fig. 28).

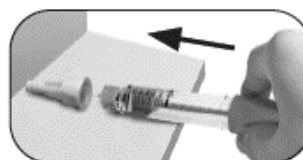


Fig. 28

- 6.3 Fortsæt med at trykke kanylen med hættten mod en fast overflade, indtil du hører et ”klik” (Fig. 29).
- 6.4 Tag fast i den ydre kanylehætte og skru kanylen af ved at dreje den i den modsatte retning (Fig. 30).
- 6.5 Bortskaf den brugte kanyle på sikker vis i en beholder til skarpt affald (Fig. 31). Håndter kanylen forsigtigt for at undgå at blive skadet af kanylen.

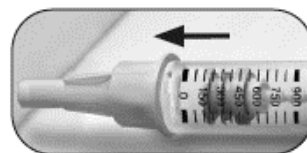


Fig. 29

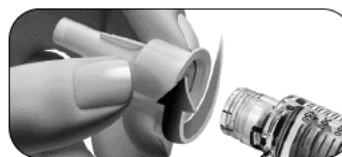


Fig. 30



Fig. 31

Genbrug eller del ikke en brugt kanyle.

Trin 7 Efter injektionen

- 7.1 Kontrollér, at du har givet en fuldstændig injektion:
- Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback viser ”0” (Fig. 32). Hvis skærmen med dosisfeedback viser ”0”, har du gennemført din dosis. Hvis skærmen med dosisfeedback viser et tal **større end ”0”**, er GONAL-f fyldte pen tom. Du har ikke fået hele din ordinerede dosis, og du skal udføre trin 7.2 herunder.
- 7.2 Udfør en delvis injektion (kun ved behov):
- **Skærmen med dosisfeedback** vil vise det volumen, du skal injicere med en ny pen. I eksemplet vist herunder, er det manglende volumen ”50” IE (Fig. 33).
 - Gentag trin 1-8 for at give en fuldstændig injektion med en ny pen.



Fig. 32



Fig. 33

Trin 8 Opbevaring af GONAL-f fyldt pen

- 8.1 Sæt kanylehætten på pennen igen for at undgå infektion (Fig. 34).
- 8.2 Opbevar pennen med hættten påsat på et sikkert sted og som angivet i indlægssedlen.
- 8.3 Når pennen er tom, skal du spørge din læge, hvordan du skal aflevere den.

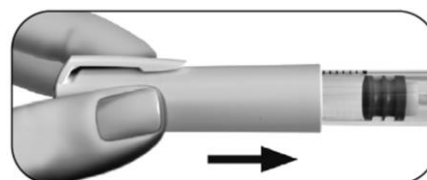













Fig. 34

Opbevar ikke pennen med kanylen påsat, da det kan medføre infektion.

Genbrug ikke GONAL-f fyldte pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

GONAL-f fyldt pen dagbog over behandlingen

1 Nummer behandlings-dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 450 IE/0,72 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback	
					Volumen indstillet injektion	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	450 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført <input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen

Denne brugsanvisning blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Indlægsseddel: Information til brugeren

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen follitropin alfa

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f
3. Sådan skal du bruge GONAL-f
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

GONAL-f indeholder en form for lægemidler, som hedder "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikelstimulerende hormon" (FSH), som hører til den familie af hormoner, der kaldes "gonadotropiner". Gonadotropiner har indvirkning på reproduktion og fertilitet.

Anvendelse

Hos voksne kvinder bruges GONAL-f:

- Til at hjælpe med at frigive et æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som ikke har ægløsning, og hos kvinder, som ikke har reageret på behandling med et lægemiddel, der kaldes "clomifencitrat".
- Sammen med en andre lægemidler, der kaldes "lutropin alfa" ("luteiniseringshormon" eller LH) til at hjælpe med at frigive æg fra æggestokken (ovariet) hos kvinder, som producerer meget lidt gonadotropiner (FSH og LH).
- Til at hjælpe med at udvikle flere follikler (hver follikel indeholder et æg) hos kvinder, som gennemgår assisteret reproduktionsteknologi (procedurer, der kan hjælpe dig med at blive gravid), f.eks. reagensglasbefrugtning ("*in vitro*-fertilisering"), "*gamete intra-fallopian transfer*" eller "*zygote intra-fallopian transfer*".

Hos voksne mænd tages GONAL-f:

- Sammen med en andre lægemidler, humant choriongonadotropin (hCG), til at hjælpe med at producere sæd hos mænd, som er infertile på grund af et lavt niveau af visse hormoner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge GONAL-f

Du og din partners fertilitet skal vurderes af en læge med erfaring i at behandle infertilitet, før behandlingen starter.

Brug ikke GONAL-f

- hvis du er allergisk over for follikelstimulerende hormon eller et af de øvrige indholdsstoffer i GONAL-f (angivet i punkt 6).
- hvis du har en tumor i hypothalamus eller hypofysen (begge er dele af hjernen)
- hvis du er **kvinde**:
 - med store æggestokke eller væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster) af ukendt oprindelse.
 - med vaginalblødning uden kendt årsag
 - med kræft i æggestok, livmoder eller bryst
 - med et helbred, som normalt umuliggør graviditet, f.eks. tidlig overgangsalder (ovariesvigt) eller misdannede kønsorganer.
- hvis du er **mand**:
 - med beskadigede testikler, som ikke kan kureres.

Brug ikke GONAL-f, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, inden du tager denne lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du anvender Gonal-f.

Porfyri

Hvis du har porfyri, eller nogen i din familie har porfyri (en manglende evne til at nedbryde porfyrin, hvilket kan nedarves fra forældre til børn), skal du fortælle det til lægen, inden du starter behandlingen.

Fortæl det straks til lægen:

- Hvis din hud bliver skrøbelig og let får blærer, specielt på steder, som ofte udsættes for sollys, og/eller
- Hvis du har smerter i maven, arme eller ben.

I sådanne tilfælde kan din læge anbefale, at du stopper behandlingen.

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Hvis du er kvinde, vil denne lægemidler øge risikoen for at udvikle OHSS. Det betyder, at dine follikler udvikler sig for meget og bliver til store cyster. Hvis du får smerter i den nederste del af underlivet, tager meget hurtigt på i vægt, føler dig utilpas eller kaster op, eller hvis du har åndedrætsbesvær, skal du straks tale med lægen, som kan bede dig om at holde op med at tage lægemidlet (se punkt 4).

Hvis du ikke har ægløsning, og hvis den anbefalede dosis og behandlingsplan bliver overholdt, er forekomsten af OHSS mindre sandsynlig. GONAL-f-behandling fører sjældent til svær OHSS, medmindre lægemidlet man anvender for at inducere afsluttende follikelmodning (indeholdende humant choriongonadotropin - hCG), er indgivet. Hvis du udvikler OHSS, vil din læge måske ikke give hCG i denne behandlingscyklus, og du vil muligvis blive bedt om ikke at have samleje eller at bruge barriereprævention i mindst 4 døgn.

Flerfoldsgraviditet

Når du tager GONAL-f, har du en højere risiko for at blive gravid med flere end et foster ad gangen ("flerfoldsgraviditet", i de fleste tilfælde tvillinger), end hvis du bliver gravid ad naturlig vej. Flerfoldsgraviditet kan medføre medicinske komplikationer for dig selv og dine spædbørn. Du kan nedsætte risikoen for flerfoldsgraviditet ved at tage den rette dosis GONAL-f på de rette tidspunkter. Risikoen for flerfoldsgraviditet som følge af assisteret befrugtning er relateret til din alder, kvaliteten og antallet af befrugtede æg/embryoner, som opsættes i din livmoder.

Spontan abort

Når du gennemgår assisteret befrugtning eller stimulation af æggestokkene for at producere æg, er risikoen for en abort større hos dig end hos den gennemsnitlige kvinde.

Problemer med blodpropper (tromboemboliske hændelser)

Hvis du tidligere eller for nylig har haft blodpropper i benene eller i lungerne, eller et hjerteanfald eller et slagtilfælde, eller hvis noget sådant er forekommet i din familie, kan du have en højere risiko for, at disse problemer opstår eller forværres med GONAL-f-behandlingen.

Mænd med for meget FSH i blodet

Hvis du er en mand, kan for meget FSH i blodet være et tegn på beskadigede testikler. GONAL-f er normalt ikke effektivt, hvis du har dette problem. Hvis din læge beslutter at prøve behandling med GONAL-f, vil du eventuelt blive bedt om at afgive sæd til analyse 4-6 måneder efter start af behandlingen for at overvåge behandlingen.

Børn og unge

GONAL-f er ikke beregnet til anvendelse hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med GONAL-f

- Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du tager GONAL-f sammen med andre lægemidler, som hjælper med ægløsning (f.eks. hCG eller clomifencitrat), kan det øge folliklernes reaktion.
- Hvis du tager GONAL-f samtidig med typer af lægemidler, der nedsætter kønshormonniveauerne og stopper ægløsningen ("gonadotropin-frigivende hormon"-(GnRH)-agonist eller -antagonist), kan du have brug for en højere dosis GONAL-f til at producere follikler.

Graviditet og amning

Brug ikke GONAL-f, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at denne lægemiddel vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

GONAL-f indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge GONAL-f

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af denne lægemidler

- GONAL-f er beregnet til indsprøjtning under huden (subkutan). Den fyldte pen kan bruges til flere injektioner.
- Den første injektion af GONAL-f skal gives under overvågning af din læge.
- Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du bruger GONAL-f fyldt pen til at injicere lægemidlet.
- Hvis du selv injicerer GONAL-f, skal du læse og følge instruktionerne grundigt i ”Brugervejledning”.

Hvor meget skal du tage

Din læge afgør, hvor meget lægemidler, du skal tage, og hvor ofte. Doserne, der er beskrevet herunder, er anført i internationale enheder (IE).

Kvinder

Hvis du ikke har ægløsning, og du har uregelmæssig eller ingen menstruation

- GONAL-f gives normalt dagligt.
- Hvis du har uregelmæssig menstruation, skal du starte med at tage GONAL-f inden for de første 7 dage af din menstruationscyklus. Hvis du ikke har menstruation, kan du starte med at tage lægemidlet på en dag, som passer dig.
- Startdosis af GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist.
- Den daglige dosis af GONAL-f må ikke overstige 225 IE.
- Når du opnår den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion på 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter.

Hvis din læge ikke kan se den ønskede virkning, skal fortsættelsen af denne behandlingscyklus med GONAL-f evalueres og håndteres i henhold til klinisk standardpraksis.

Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, ”Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du er blevet diagnosticeret med meget lave niveauer af FSH- og LH-hormoner

- Den sædvanlige startdosis er 75 til 150 IE GONAL-f sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du skal tage disse to lægemidler hver dag i op til fem uger.
- Din GONAL-f-dosis kan øges hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE, indtil du får den ønskede virkning.
- Når du får den ønskede virkning, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000-10 000 IE hCG, 24-48 timer efter de sidste injektioner af GONAL-f og lutropin alfa. Det bedste tidspunkt at have samleje er på selve dagen for hCG-injektionen og dagen efter. Alternativt kan der foretages intrauterin insemination eller en anden medicinsk assisteret reproduktionsprocedure, baseret på lægens bedømmelse.

Hvis din læge ikke ser en virkning efter 5 uger, bør denne behandlingscyklus med GONAL-f stoppes. I den efterfølgende behandlingscyklus vil din læge give dig en højere startdosis af GONAL-f end før. Hvis din krop reagerer for kraftigt, vil behandlingen med GONAL-f blive stoppet, og du vil ikke få hCG (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). I den efterfølgende cyklus vil din læge give dig en lavere dosis af GONAL-f end i den forrige cyklus.

Hvis du har behov for at udvikle flere æg til udtagning inden assisteret befrugtning

- Startdosis med GONAL-f er sædvanligvis individualiseret og kan justeres trinvist til ikke over 450 IE dagligt.
- Behandlingen fortsættes, indtil dine æg har udviklet sig til et ønsket stadie. Din læge vil bruge blodprøver og/eller et ultralydsapparat til at kontrollere, hvornår dette stadie er nået.
- Når dine æg er klar, vil du få en enkelt injektion af 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG, som er fremstillet i et laboratorium ved en særlig DNA-teknik), eller 5 000 IE til 10 000 IE hCG, 24 til 48 timer efter den sidste GONAL-f-injektion. Dette gør æggene klar til udtagning.

Mænd

- Den sædvanlige dosis GONAL-f er 150 IE i kombination med hCG.
- Du skal bruge disse to lægemidler tre gange om ugen i mindst 4 uger.
- Hvis du ikke har haft nogen virkning af behandlingen efter 4 måneder, kan din læge foreslå at fortsætte med disse to lægemidler i mindst 18 måneder.

Hvis du har brugt for meget GONAL-f

Virningen af en overdosering af GONAL-f er ukendt. Man kan dog antage, at ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) indtræder, hvilket beskrives i punkt 4. OHSS vil kun opstå, hvis hCG også indgives (se punkt 2, "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)").

Hvis du har glemt at bruge GONAL-f

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, hvis du har glemt at tage GONAL-f. Tal med din læge så snart, du bemærker, at du har glemt en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger hos kvinder:

- Smerter i nederste del af maven i kombination med kvalme eller opkastning kan være symptomer på ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på, at æggestokkene har overreageret på behandlingen, og at der har udviklet sig store cyster i æggestokkene (se også i punkt 2 under "Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)"). Denne bivirkning er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
- OHSS kan blive alvorligt med tydeligt forstørrede æggestokke, nedsat urinproduktion, vægtøgning, åndedrætsbesvær og/eller mulig væskeophobning i maven eller brystkassen. Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Komplikationer fra OHSS, f.eks. rotation af en æggestok (ovarietorsion) eller blodpropper kan forekomme sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

- Alvorlige komplikationer med blodpropper (tromboemboliske hændelser), nogle gange uafhængigt af OHSS kan forekomme meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer). Det kan give brystmerter, stakåndethed, slagtilfælde eller hjerteslag (se også i punkt 2 under "Problemer med blodpropper").

Alvorlige bivirkninger hos mænd og kvinder

- Overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt, hudrødme, nældefeber, hævelse af ansigt med vejrtrækningsbesvær kan nogle gange være alvorlige. Denne bivirkning er meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer).

Hvis du bemærker en eller flere af de ovenstående bivirkninger, skal du øjeblikkeligt kontakte lægen, som eventuelt vil bede dig om at holde op med at tage GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinder

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Væskefyldte hulrum i æggestokkene (ovariecyster)
- Hovedpine
- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Utilpashed, opkastning, diarré, mavekramper og oppustet mave

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rødmen af huden, kløende udslæt, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Andre bivirkninger hos mænd:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Lokale reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte, rødme, blå mærke, hævelse og/eller irritation

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Opsvulmen af blodårerne over og bag testiklerne (årebrøk i pungen)
- Brystudvikling, akne eller vægtøgning

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer):

- Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. udslæt, rød hud, kløende hud, hævelse i ansigtet med vejrtrækningsbesvær kan forekomme. Disse reaktioner kan undertiden være alvorlige.
- Din astma kan forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8°C). Må ikke nedfryses.

Før anbrud og inden for produktets holdbarhed kan produktet opbevares uden for køleskabet ved temperaturer op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 3 måneder og skal kasseres, hvis produktet ikke er brugt inden for disse 3 måneder.

Sørg for, at hættten er sat på pennen for at beskytte mod lys.

Brug ikke GONAL-f, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning, hvis væsken indeholder partikler eller er uklar.

Når først den er åbnet, skal pennen opbevares fra 2 °C til 25 °C i højst 28 dage. Brug ikke eventuelt ubrugt lægemidler i den fyldte pen efter 28 dage.

Al ubrugt opløsning skal bortskaffes ved behandlingens afslutning.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

GONAL-f indeholder:

- Aktivt stof: Follitropin alfa
- Hver fyldt pen med flerdosis-cylinderampul indeholder 900 IE (66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Poloxamer 188, saccharose, methionin, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, m-cresol samt koncentreret phosphorsyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

- GONAL-f leveres som en klar, farveløs injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.
- Produktet leveres i pakninger med 1 fyldt pen samt 16 engangskanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning

GONAL-f FYLDT PEN 900 IE/1,44 ml

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Follitropin alfa

Vigtige oplysninger om GONAL-f fyldt pen

- Læs brugervejledningen og indlægssedlen, før du bruger GONAL-f fyldt pen.
- Følg altid anvisningerne i brugervejledningen og din læges instruktioner, da anvisningerne kan være forskellige fra din tidligere erfaring. Disse oplysninger vil forhindre forkert behandling eller infektion pga. nålestik eller skade fra ituslået glas.
- GONAL-f fyldt pen er kun til subkutan injektion.
- Brug kun GONAL-f fyldt pen, hvis lægen instruerer dig i, hvordan den skal bruges korrekt.
- Din læge vil fortælle dig, hvor mange GONAL-f fyldte penne, du skal bruge for at gennemføre din behandling.
- Giv dig selv injektionen på samme tidspunkt hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** viser antallet af internationale enheder eller IE'er, og viser dosis af follitropin alfa. Lægen vil fortælle dig, hvor mange IE'er follitropin alfa, du skal injicere hver dag.
- Tallene på **skærmen med dosisfeedback** hjælper dig med at:
 - a. Indstille din ordinerede dosis (Fig. 1).
 - b. Kontrollere en fuldstændig injektion (Fig. 2).
 - c. Aflæse den resterende dosis, der skal injiceres med en ny pen (Fig. 3).
- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart efter hver injektion.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Genbrug ikke kanyler.

Del ikke pennen og/eller kanylerne med andre.

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Sådan skal du bruge dagbogen over behandling med GONAL-f fyldt pen

Der medfølger en dagbog over behandlingen sidst i brugsanvisningen. Anvend dagbogen over behandlingen for at registrere det injicerede volumen.

Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

- Registrer nummeret på behandlingsdagen (kolonne 1), dato (kolonne 2), tidspunkt (kolonne 3) og volumen af din pen (kolonne 4).
- Registrer din ordinerede dosis (kolonne 5).
- Kontrollér, at du indstiller den korrekte dosis før injektion (kolonne 6).
- Efter injektionen aflæses det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**.

- Bekræft at du får en fuldstændig injektion (kolonne 7) eller registrer det viste nummer på **skærmen med dosisfeedback**, hvis det ikke er "0" (kolonne 8).
- Når det er nødvendigt, skal du injicere dig selv med en ny pen, indstil din resterende dosis beskrevet i punktet "Volumen, der skal indstilles til en ny injektion" (kolonne 8).
- Registrer denne resterende dosis i punktet "**Indstillet injektionsvolumen**" (kolonne 6) i næste række.

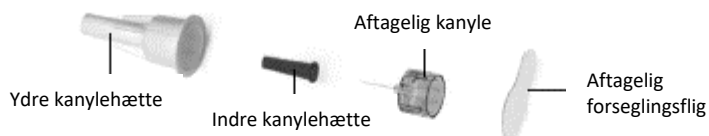
Ved at bruge din behandlingsdagbog til at registrere din(e) daglig(e) injektion(er) er du i stand til hver dag at verificere, at du får hele den ordinerede dosis.

Et eksempel på en dagbog over behandlingen:

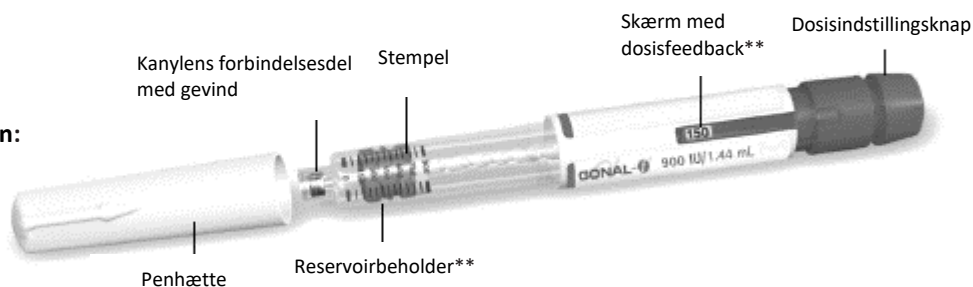
1 Nummer behandlings- dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 900 IE/1,44 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet til at injicere	Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
#1	10/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#2	11/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen
#3	12/06	07:00	900 IE	350	350	<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input checked="" type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde 150 med en ny pen
#3	12/06	07:00	900 IE	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med en til injektion Injicer denne mængde.....med en ny pen

Lær delene af din GONAL-f fyldte pen at kende

Din kanyle*:



Din fyldte pen:



*Kun til illustrationsformål. De leverede kanyler kan se lidt anderledes ud.

Tallene på **skærmen med dosisfeedback og reservoirbeholderen repræsenterer antallet af internationale enheder (IE) af lægemidlet.

Trin 1 Samling af alt du har brug for

- 1.1 Lad den fyldte pen ligge ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden brug, så lægemidlet kan nå stuetemperatur.

Brug ikke en mikroovn eller andet varmeelement til at opvarme pennen.

- 1.2 Forbered et rent område og en flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, på et veloplyst sted.

- 1.3 Du skal også bruge (medfølger ikke i pakningen):

- Spritservietter og en beholder til skarpt affald (Fig. 4).

- 1.4 Vask dine hænder med sæbe og vand, og tør dem godt (Fig. 5).

- 1.5 Tag GONAL-f fyldt pen ud af pakningen med hånden.

Brug ikke redskaber, da redskaber kan beskadige pennen.

- 1.6 Kontrollér, at navnet GONAL-f står skrevet på den fyldte pen.

- 1.7 Kontrollér udløbsdatoen på pennens etiket (Fig. 6).

Brug ikke GONAL-f fyldt pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis der ikke står GONAL-f på den fyldte pen.



Fig. 4



Fig. 5

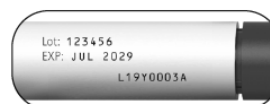


Fig. 6

Trin 2 Klargøring til injektion

- 2.1 Tag penhætten af (Fig. 7).

- 2.2 Kontrollér, at lægemidlet er klar, farveløs og ikke indeholder partikler.

Brug ikke den fyldte pen, hvis lægemidlet er misfarvet eller uklar, da det kan medføre en infektion.

- 2.3 Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback er indstillet til "0" (Fig. 8).

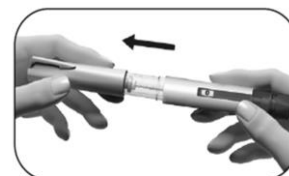


Fig. 7

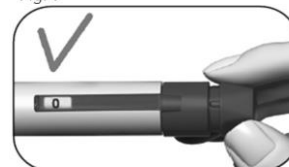


Fig. 8

Vælg dit injektionssted:

- 2.4 Din læge bør vise dig, hvilke injektionssteder du skal bruge i maveområdet (Fig. 9). For at minimere hudirritation vælges et forskelligt injektionssted hver dag.

- 2.5 Rens huden ved at tørre af med en spritserviet.

Berør eller tildæk ikke den rensede hud.

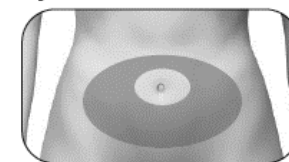


Fig. 9

Trin 3 Påsætning af kanylen

Vigtigt: Sørg altid for at anvende en ny kanyle til hver injektion. Genbrug af kanyler kan medføre infektion.

- 3.1 Tag en ny kanyle. Anvend kun de leverede kanyler "til engangsbrug".

- 3.2 Kontrollér, at den ydre kanylehætte ikke er beskadiget.

- 3.3 Hold godt fast om den ydre kanylehætte.

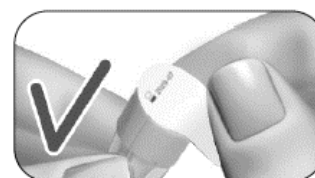


Fig. 10

3.4 Kontrollér, at den aftagelige forseglingsflig på den ydre kanylehætte ikke er beskadiget eller løs, og at udløbsdatoen ikke er overskredet (Fig. 10).

3.5 Fjern den aftagelige forseglingsflig (Fig. 11).

Brug ikke kanylen, hvis den er beskadiget, udløbsdatoen er overskredet, eller hvis den ydre kanylehætte eller den aftagelige forseglingsflig er beskadiget eller løs. Brug af kanyler, hvor udløbsdatoen er overskredet, eller kanyler med en beskadiget aftagelig forseglingsflig eller ydre kanylehætte kan medføre infektion. Smid den ud i beholderen til skarpt affald og tag en ny kanyle.

3.6 Skru den ydre kanylehætte på spidsen med gevindspidsen på GONAL-f fyldt pen, indtil du mærker en let modstand (Fig. 12).

Skru ikke kanylen for stramt på, da det så kan være svært at fjerne kanylen efter injektionen.

3.7 Fjern den ydre kanylehætte ved at trække forsigtigt i den (Fig. 13).

3.8 Sæt den til side til senere brug (Fig. 14).

Smid ikke den ydre kanylehætte væk, da den vil forhindre skade fra nålestik og infektion, når kanylen adskilles fra den fyldte pen.

3.9 Hold GONAL-f fyldt pen med kanylen pegende opad (Fig. 15).

3.10 Fjern forsigtigt den indre kanylebeskytter og smid den væk (Fig. 16).

Sæt ikke hætte på kanylen med den indre kanylebeskytter, da det kan medføre skade fra nålestik og infektion.

3.11 Inspicér kanylespidsen nøje for bittesmå dråber væske (Fig. 17).

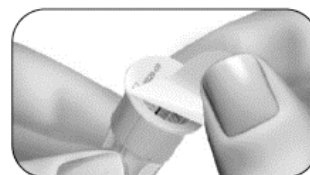


Fig. 11



Fig. 12

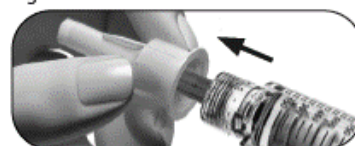


Fig. 13



Fig. 14

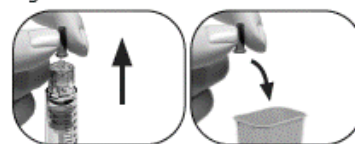


Fig. 15



Fig. 16

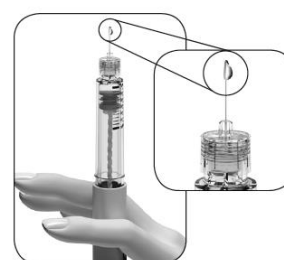
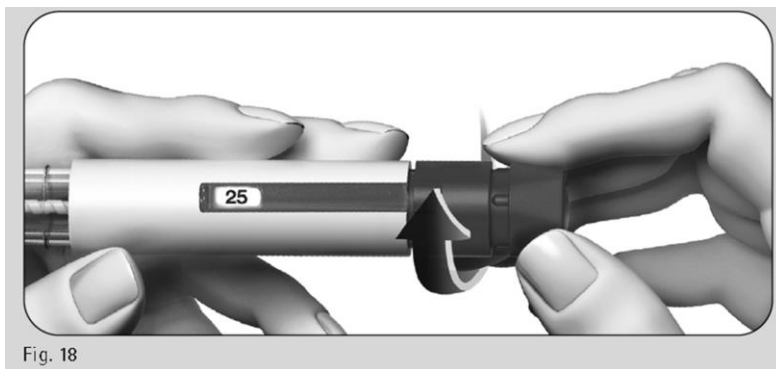


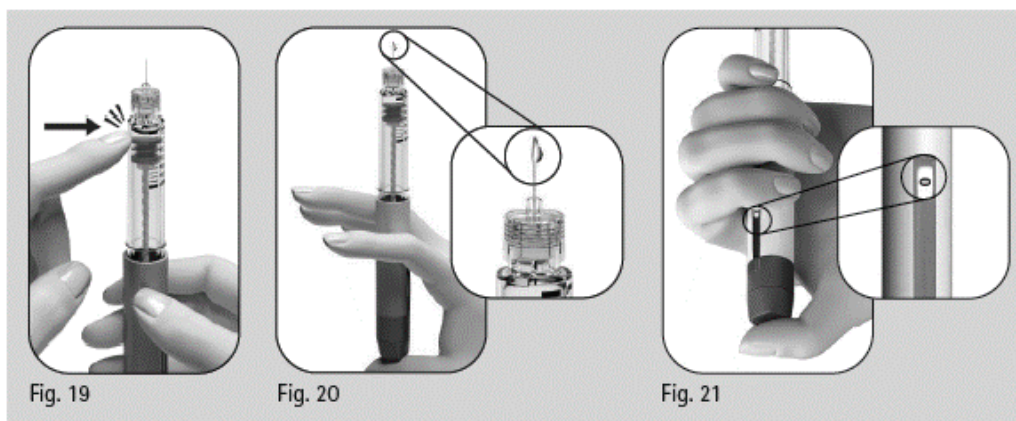
Fig. 17

Hvis	Så
Du bruger en ny pen	<p>Kontrollér for en lillebitte dråbe væske på kanylespidsen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hvis du ser en lillebitte dråbe væske, skal du fortsætte til Trin 4 Indstilling af dosis. Hvis du ikke ser en lillebitte dråbe på eller nær ved kanylespidsen, skal du gå videre til trinene i næste afsnit for at fjerne luft i systemet.
Du genbruger en pen	<p>Det er IKKE nødvendigt at kontrollere for en lillebitte dråbe væske. Gå videre direkte til Trin 4 Indstilling af dosis.</p>

Hvis du ikke ser bittesmå dråber væske på eller nær ved spidsen den første gang, du bruger en ny pen:



1. Drej forsigtigt dosisindstillingsknappen fremad, indtil du **aflæser "25"** på **skærmen med dosisfeedback** (Fig. 18).
 - Du kan dreje dosisknappen tilbage, hvis du drejer forbi "25".



2. Hold pennen med kanylen pegende opad.
3. Bank let på reservoirbeholderen (Fig. 19).
4. Tryk dosisindstillingsknappen **helt i bund**. En lillebitte dråbe væske vil vise sig ved kanylespidsen (Fig. 20).
5. Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser "0" (Fig. 21).
6. Fortsæt til **Trin 4 Indstilling af dosis**.

Hvis der ikke ses en lillebitte dråbe væske, skal du kontakte din læge.

Trin 4 Indstilling af dosis

Bemærk: Pennen indeholder 900 IE follitropin alfa. 900 IE-pennens maksimale dosisindstilling er 450 IE. Den laveste enkelt dosisindstilling er 12,5 IE, og dosis kan øges med 12,5 IE ad gangen.

- 4.1 Drej dosisindstillingsknappen indtil den ønskede dosis vises på skærmen med dosisfeedback.
 - Eksempel: Hvis den tilsigtede dosis er "150" IE, skal du bekræfte, at skærmen med dosisfeedback viser "150" (Fig. 22). Injektion af et forkert lægemiddelvolumen kan påvirke din behandling.

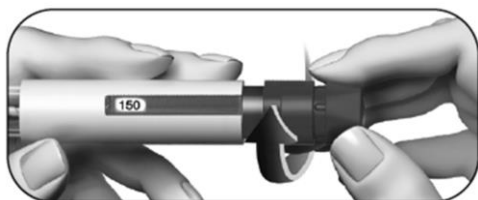


Fig. 22

- Drej dosisindstillingsknappen **fremad** for at opjustere (Fig. 22).

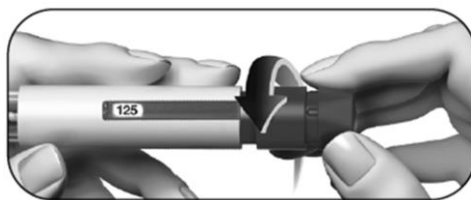


Fig. 23

- Du kan dreje dosisindstillingsknappen **tilbage**, hvis du drejer den forbi den tilsigtede dosis (Fig. 23).

4.2 Kontrollér at **skærmen med dosisfeedback** viser **hele din ordinerede dosis**, før du fortsætter med næste trin.

Trin 5 Injektion af dosis

Vigtigt: Injicer dosen efter instruktion fra din læge.

5.1 Tryk forsigtigt kanylen helt ind i huden (Fig. 24).

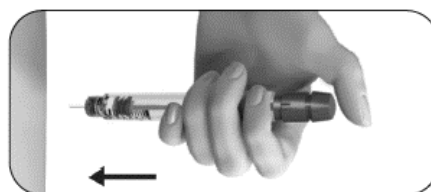


Fig. 24

5.2 Sæt tommelfingeren midt på dosisindstillingsknappen. **Tryk langsomt dosisindstillingsknappen helt i bund**, og hold den nede for at gennemføre hele injektionen (Fig. 25).

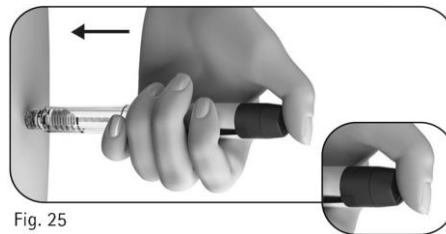


Fig. 25

Bemærk: Jo større dosis, jo længere vil det tage at injicere.

5.3 Hold dosisknappen nede i mindst 5 sekunder, før du fjerner kanylen fra huden (Fig. 26).

- Dosisnummeret vist på **skærmen med dosisfeedback** vil dreje tilbage til "0".
- Efter mindst 5 sekunder, trækkes kanylen ud af huden, **mens dosisindstillingsknappen holdes nede** (Fig. 27).
- Slip dosisindstillingsknappen, når kanylen er ude af huden.

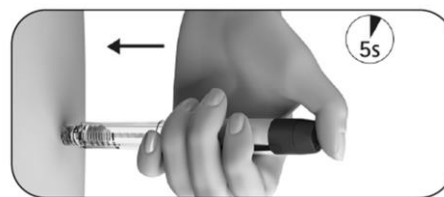


Fig. 26

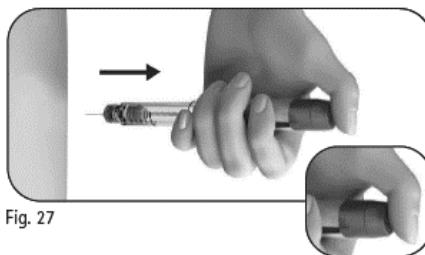


Fig. 27

Slip ikke dosisindstillingsknappen, før du har fjernet kanylen fra huden.

Trin 6 Fjernelse af kanylen efter hver injektion

6.1 Placer den ydre kanylehætte på en flad overflade.

6.2 Hold GONAL-f fyldt pen fast med en hånd, og sæt kanylen ind i den ydre kanylehætte (Fig. 28).

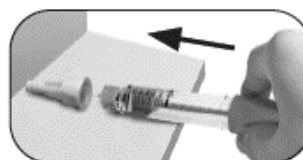


Fig. 28

- 6.3 Fortsæt med at trykke kanylen med hættten mod en fast overflade, indtil du hører et ”klik” (Fig. 29).
- 6.4 Tag fast i den ydre kanylehætte og skru kanylen af ved at dreje den i den modsatte retning (Fig. 30).
- 6.5 Bortskaf den brugte kanyle på sikker vis i en beholder til skarpt affald (Fig. 31). Håndter kanylen forsigtigt for at undgå at blive skadet af kanylen.

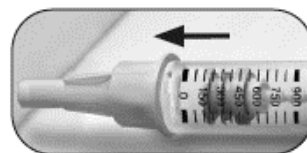


Fig. 29

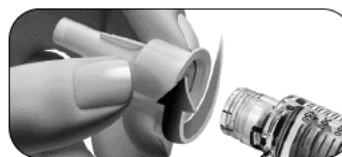


Fig. 30



Fig. 31

Genbrug eller del ikke en brugt kanyle.

Trin 7 Efter injektionen

- 7.1 Kontrollér, at du har givet en fuldstændig injektion:
- Kontrollér, at skærmen med dosisfeedback viser ”0” (Fig. 32). Hvis skærmen med dosisfeedback viser ”0”, har du gennemført din dosis. Hvis skærmen med dosisfeedback viser et tal **større end ”0”**, er GONAL-f fyldte pen tom. Du har ikke fået hele din ordinerede dosis, og du skal udføre trin 7.2 herunder.
- 7.2 Udfør en delvis injektion (kun ved behov):
- Skærmen med dosisfeedback** vil vise det volumen, du skal injicere med en ny pen. I eksemplet vist herunder, er det manglende volumen ”50” IE (Fig. 33).
 - Gentag trin 1-8 for at give en fuldstændig injektion med en ny pen.



Fig. 32



Fig. 33

Trin 8 Opbevaring af GONAL-f fyldt pen

- 8.1 Sæt kanylehætten på pennen igen for at undgå infektion (Fig. 34).
- 8.2 Opbevar pennen med hættten påsat på et sikkert sted og som angivet i indlægssedlen.
- 8.3 Når pennen er tom, skal du spørge din læge, hvordan du skal aflevere den.

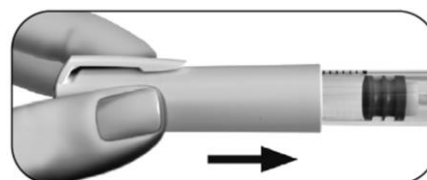



Fig. 34

Opbevar ikke pennen med kanylen påsat, da det kan medføre infektion.

Genbrug ikke GONAL-f fyldte pen, hvis den er blevet tabt, eller pennen er revnet eller beskadiget, da det kan medføre skade.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

GONAL-f fyldt pen dagbog over behandlingen

Nummer behandlings-dag	2 Dato	3 Tids- punkt	4 Penvolumen 900 IE/1,44 ml	5 Ordineret dosis	6 7 8 Skærm med dosisfeedback		
					Volumen indstillet injektion	til  Volumen, der skal indstilles til en ny injektion	
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen
	/	:	900 IE			<input type="checkbox"/> hvis "0" er injektionen gennemført	<input type="checkbox"/> hvis ikke "0" er det nødvendigt med yderligere en injektion Injicer denne mængdemed en ny pen

Denne brugsanvisning blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.