

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 5,5 mikrogrammi alfafollitropiini*, mis vastab 75 RÜ-le. Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 75 RÜ-d.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrate munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulbri kirjeldus: valge lüofiliseeritud pellet.

Lahusti kirjeldus: selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,5...7,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekanne ja sügooti munajuhasisene ülekanne.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

Anovulatoorsed (sh poliitsüstiliste munasarjade sündroomist tingitult) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruaatsioonid, tuleb ravi alustada menstruaatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruaatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiini alfa (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoterapiiana või, enneaegse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulaaarse arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutada stimulatsiooniperioodi pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed.

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Süstekohta tuleb iga päev muuta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6 ja pakendi infoleht.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvaja
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmevähk

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvaja
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotropne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleemi ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradiooli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud. Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbep, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradioolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguühetest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab

ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioonis.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbipõetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole ravi ajal GONAL-f'iga täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta vääraarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Munasarja tsüstid

Sage: Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)

Aeg-ajalt: Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)

Harv: Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Uuringud

Sage: Kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva pärast r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induksiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguanust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (p < 0,05) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
Metioniin
Polüsorbaat 20
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Süstevesi.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pakendi avamist ja manustamiskõlblikuks muutmist koheselt ära kasutada. Ühekordseks kasutamiseks.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GONAL-f on saadaval süstelahuse pulbri ja lahustina. Pulber on pakendatud bromobutüül-kummist punnkorkidega suletud ning alumiiniumist *flip-off* tüüpi korgiga varustatud 3 ml klaasist (I tüüpi) viaalidesse. 1 ml manustamiskõlblikuks muutmise lahusti on pakendatud 1 ml süstlitesse (I tüüpi klaasist, varustatud kummist punnkorgiga).

Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1, 5 või 10 viaali ja 1, 5 või 10 lahustisüstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist tuleb GONAL-f pulber lahustiga manustamiskõlblikuks muuta (vt pakendi infolehe lõiku „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada“).

GONAL-f'i võib manustamiskõlblikuks muuta koos alfalutropiiniga ja manustada koos ühe süstena. Sellisel juhul tuleb esmalt muuta manustamiskõlblikuks alfalutropiin ja seejärel kasutada seda GONAL-f pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks.

Uuringud on näidanud, et alfalutropiini samaaegne manustamine ei muuda märkimisväärselt toimeainete aktiivsust, stabiilsust, farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi omadusi.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 87 mikrogrammi alfafollitropiini*(vastab 1200 RÜ-le), et manustada 77 mikrogrammi (vastab 1050 RÜ-le) 1,75 ml-s. Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 600 RÜ-d.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrite munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Teadaolevat toimet omav abiaine

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse üks ml sisaldab 9,45 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulbri kirjeldus: valge lüofiliseeritud pellet.

Lahusti kirjeldus: selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,5...7,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekanne ja sügooti munajuhasisene ülekanne.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Järgmises tabelis on näidatud maht, mis tuleb manustada määratud annuse tagamiseks:

Annus (RÜ)	Süstitav maht (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoorsed (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitult) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiin alfat (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõttes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoterapiiana või, enneagse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulärsu arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutada stimulatsiooniperioodi pikendamise ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneagse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüipogonadotroopse hüipogonadismiga mehed.

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Et GONAL-f'i mitmikannus on ette nähtud mitmeks süstimiseks, tuleb patsientidele anda selged juhised mitmeannuselise vahendipreparaadi väärkasutuse vältimiseks.

Bensüülalkoholi paikse reaktiivse toime tõttu ei tohi järjestikulistel päevadel kasutada samu süstimiskohti.

Manustamiskõlblikuks muudetud eraldi üksikviaalid peavad olema kasutamiseks ainult ühe patsiendi jaoks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6 ja pakendi infoleht.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvaja
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmeartsinoom

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvaja
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud.

Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüповoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradioolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguühtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkoholi sisaldav lahusti.

Kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab 1,23 mg bensüülalkoholi ühes 75 RÜ annuses, mis vastab 9,45 mg/ml. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Tundlikkus lateksi suhtes

Manustamiskõlblikuks muutmise lahustit sisaldava süstli nõelakaitse sisaldab lateksit (kuiv looduslik kautšuk), mis võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

Saadaval on ka ilma bensüülalkoholi ja lateksita ravimvorm (GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti) neile, kellel on ülitundlikkus nende abiainete suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole ravi ajal GONAL-f'iga täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	Munasarja tsüstid
Sage:	Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)
------------	--

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv:	Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk
------------	---

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv:	Astma ägenemine või süvenemine
------------	--------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	Akne
-------	------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage:	Günekomastia, varikotseele
-------	----------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)
------------	--

Uuringud

Sage:	Kehakaalu tõus
-------	----------------

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva pärast r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguanust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (p < 0,05) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Küülikutel uuriti 0,9% bensüülalkoholiga manustamiskõlblikuks muudetud ravimilahust võrrelduna 0,9% bensüülalkoholi lahusega. Mõlemal juhul tekkis ühekordse subkutaanse süstimise järel kerge verevalandus ja subakuutne põletik ning ühekordse lihasesisese süstimise järel kerged põletikulised ja degeneratiivsed muutused.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Naatriumdiveinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Süstevesi
Bensüülalkohol

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus säilib stabiilsena 28 päeva temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GONAL-f on saadaval süstelahuse pulbri ja lahustina. Pulber on pakendatud bromobutüül-kummist punnkorkidega suletud ning alumiiniumist *flip-off* tüüpi korgiga varustatud 3 ml klaasist (I tüüpi) viaalidesse. Lahusti manustamiskõlblikuks muutmiseks on pakendatud 2 ml süstlitesse (I tüüpi klaasist, varustatud kummist punnkorgiga). Kaasasolevad manustamissüstlad on valmistatud polüpropüleenist ning varustatud roostevabast terasest eelnevalt kinnitatud nõeltega.

Igas ravimipakendis on 1 viaal pulbriga, 1 süstel manustamiskõlblikuks muutmise lahustiga ja 15 FSH ühikutele gradueeritud, ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml pulber muuta manustamiskõlblikuks 2 ml kaasasoleva lahustiga.

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks ei tohi kasutada ühtegi teist GONAL-f preparaati.

Lahustisüstlit tohib kasutada ainult manustamiskõlblikuks muutmiseks ning seejärel tuleb see vastavuses kohalike eeskirjadega ära visata. GONAL-f mitmeannuselise viaaliga on kaasas komplekt FSH-ühikutele gradueeritud manustamissüstlaid. Alternatiivina on võimalik kasutada milliliitritele gradueeritud 1 ml-st süstalt, millele on fikseeritud subkutaanseks manustamiseks ettenähtud nõel (vt pakendi infolehe lõiku „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada”).

Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 44 mikrogrammi alfafollitropiini*(vastab 600 RÜ-le), et manustada 33 mikrogrammi (vastab 450 RÜ-le) 0,75 ml-s. Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 600 RÜ-d.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrite munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Teadaolevat toimet omav abiaine

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse üks ml sisaldab 9,45 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulbri kirjeldus: valge lüofiliseeritud pellet.

Lahusti kirjeldus: selge värvitu lahus.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse pH on 6,5...7,5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekanne ja sügoodi munajuhasisene ülekanne.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Järgmises tabelis on näidatud maht, mis tuleb manustada määratud annuse tagamiseks:

Annus (RÜ)	Süstitav maht (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoorsed (sh poliütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitult) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiin alfat (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla

sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoteerapiana või, enneaegse luteiniseerimise vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulärsu arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutada stimulatsiooniperioodi pikendamine ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüipogonadotroopse hüipogonadismiga mehed.

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Erirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Et GONAL-f'i mitmikannus on ette nähtud mitmeks süstimiseks, tuleb patsientidele anda selged juhised mitmeannuselise vahendipreparaadi väärkasutuse vältimiseks.

Bensüülalkoholi paikse reaktiivse toime tõttu ei tohi järjestikulistel päevadel kasutada samu süstimiskohti.

Manustamiskõlblikuks muudetud eraldi üksikviaalid peavad olema kasutamiseks ainult ühe patsiendi jaoks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6 ja pakendi infoleht.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes
- hüpotalamuse või hüpofüüsi kasvajak
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmevähk

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite vääreendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotropne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud.

Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüповoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotooraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradioolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradiooli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguühtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgsel maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosoidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkoholi sisaldav lahusti.

Kaasasoleva lahustiga manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab 1,23 mg bensüülalkoholi ühes 75 RÜ annuses, mis vastab 9,45 mg/ml. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Tundlikkus lateksi suhtes

Manustamiskõlblikuks muutmise lahustit sisaldava süstli nõelakaitse sisaldab lateksit (kuiv looduslik kautšuk), mis võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

Saadaval on ka ilma bensüülalkoholi ja lateksita ravimvorm (GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti) neile, kellel on ülitundlikkus nende abiainete suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid ei ole ravi ajal GONAL-f'iga täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on näidustatud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage:	Munasarja tsüstid
Sage:	Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt:	Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv:	Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)
------------	--

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv:	Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk
------------	---

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv:	Astma ägenemine või süvenemine
------------	--------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	Akne
-------	------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage:	Günekomastia, varikotseele
-------	----------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)
------------	--

Uuringud

Sage:	Kehakaalu tõus
-------	----------------

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaaare arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva pärast r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguanus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguanust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline (p < 0,05) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Küülikutel uuriti 0,9% bensüülalkoholiga manustamiskõlblikuks muudetud ravimilahust võrrelduna 0,9% bensüülalkoholi lahusega. Mõlemal juhul tekkis ühekordse subkutaanse süstimise järel kerge verevalandus ja subakuutne põletik ning ühekordse lihasesisese süstimise järel kerged põletikulised ja degeneratiivsed muutused.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos
Naatriumdiveinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Süstevesi
Bensüülalkohol

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus säilib stabiilsena 28 päeva temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

GONAL-f on saadaval süstelahuse pulbri ja lahustina. Pulber on pakendatud bromobutüül-kummist punnkorkidega suletud ning alumiiniumist *flip-off* tüüpi korgiga varustatud 3 ml klaasist (I tüüpi) viaalidesse. Lahusti manustamiskõlblikuks muutmiseks on pakendatud 1 ml süstlitesse (I tüüpi klaasist, varustatud kummist punnkorgiga). Kaasasolevad manustamissüstlad on valmistatud polüpropüleenist ning varustatud roostevabast terasest eelnevalt kinnitatud nõeltega.

Igas ravimipakendis on 1 viaal pulbriga, 1 süstel manustamiskõlblikuks muutmise lahustiga ja 6 FSH ühikutele gradueeritud, ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml pulber muuta manustamiskõlblikuks 1 ml kaasasoleva lahustiga.

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks ei tohi kasutada ühtegi teist GONAL-f preparaati.

Lahustisüstlit tohib kasutada ainult manustamiskõlblikuks muutmiseks ning seejärel tuleb see vastavuses kohalike eeskirjadega ära visata. GONAL-f mitmeannuselise viaaliga on kaasas komplekt FSH-ühikutele gradueeritud manustamissüstlaid. Alternatiivina on võimalik kasutada milliliitritele gradueeritud 1 ml-st süstalt, millele on fikseeritud subkutaanseks manustamiseks ettenähtud nõel (vt pakendi infolehe lõiku „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada”).

Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/031

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 150 RÜ (vastab 11 mikrogrammile) alfafollitropiini* 0,24 ml lahuses.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrate munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekande ja sügooti munajuhasisene ülekande.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb väljastada ravikuuriks vajalikus koguses pen-süstleid ning neile tuleb õpetada kohaseid süstemeetodeid.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Anovulatoorsed (sh poliütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitud) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõttes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiini alfa (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoteerapiana või, enneaegse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulärsu arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutuda stimulatsiooniperioodi pikendamise ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Eirirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Kuna mitmeannuselise kolbampulliga GONAL-f'i pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks mitme süstimise puhul, tuleb patsientidele anda selged juhised, et vältida mitmeannuselise ravimvormi väärkasutamist.

Pen-süstli abil manustamise juhised vt lõik 6.6 ja kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvajak
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmevähk

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite vääreendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb

naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud. Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotoraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradiolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradioli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloolumulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõpetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb

hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole GONAL-f-ravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on ette nähtud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombemboliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombembolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Munasarja tsüstid

Sage: Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)

Aeg-ajalt: Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)

Harv: Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Uuringud

Sage: Kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguannus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguannust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
m-kresool
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva. Patsient peab GONAL-f'i pen-süstlile kirjutama esmase kasutamise kuupäeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C. 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Kasutamisaegsed säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,24 ml süstelahust 3 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kurrutatud korgiga, mille all on must kummist tihend.

Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 4 pen-süstli nõela.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt „Kasutusjuhend“.

Enne subkutaanset manustamist ja juhul, kui pen-süstlit hoitakse külmkapis, tuleb pen-süstlit hoida enne süstimist vähemalt 30 minutit toatemperatuuril, et ravim soojeneks ümbritseva temperatuurini. Pen-süstlit ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muud küttekeha kasutades. Kui süstelahus sisaldab nähtavaid osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada. 28 päeva möödumisel süstli esmakordsest kasutamisest tuleb kasutamata jäänud lahus ära visata.

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ml pen-süstlis tarnitava süstelahuse puhul ei ole kolbampulli vahetamist ette nähtud.

Kasutatud nõelad visata kohe pärast süstimist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/036

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 300 RÜ (vastab 22 mikrogrammile) alfafollitropiini* 0,48 ml lahuses.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrite munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekande ja sügooti munajuhasisene ülekande.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb väljastada ravikuuriks vajalikus koguses pen-süstleid ning neile tuleb õpetada kohaseid süstemeetodeid.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Anovulatoorsed (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitud) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõttes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiini alfa (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoteerapiana või, enneaegse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulaaarse arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutuda stimulatsiooniperioodi pikendamise ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Eirirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Kuna mitmeannuselise kolbampulliga GONAL-f'i pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks mitme süstimise puhul, tuleb patsientidele anda selged juhised, et vältida mitmeannuselise ravimvormi väärkasutamist.

Pen-süstli abil manustamise juhised vt lõik 6.6 ja kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvajak
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmeartsinoom

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärarendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb

naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemete määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud. Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotooraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradiolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradioli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloolumulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõpetatud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb

hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole GONAL-f-ravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on ette nähtud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Munasarja tsüstid

Sage: Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)

Aeg-ajalt: Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)

Harv: Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Uuringud

Sage: Kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguannus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguannust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
m-kresool
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva. Patsient peab GONAL-f'i pen-süstlile kirjutama esmase kasutamise kuupäeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C. 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Kasutamisaegsed säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,48 ml süstelahust 3 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kurrutatud korgiga, mille all on must kummist tihend.

Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 8 pen-süstli nõela.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt „Kasutusjuhend“.

Enne subkutaanset manustamist ja juhul, kui pen-süstlit hoitakse külmkapis, tuleb pen-süstlit hoida enne süstimist vähemalt 30 minutit toatemperatuuril, et ravim soojeneks ümbritseva temperatuurini. Pen-süstlit ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muud küttekeha kasutades. Kui süstelahus sisaldab nähtavaid osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada. 28 päeva möödumisel süstli esmakordsest kasutamisest tuleb kasutamata jäänud lahus ära visata.

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ml pen-süstlis tarnitava süstelahuse puhul ei ole kolbampulli vahetamist ette nähtud.

Kasutatud nõelad visata kohe pärast süstimist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/033

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 450 RÜ (vastab 33 mikrogrammile) alfafollitropiini* 0,72 ml lahuses.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrate munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekande ja sügooti munajuhasisene ülekande.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb väljastada ravikuuriks vajalikus koguses pen-süstleid ning neile tuleb õpetada kohaseid süstemeetodeid.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Anovulatoorsed (sh poliütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitud) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõttes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiin alfat (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoterapiiana või, enneaegse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulärsu arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutuda stimulatsiooniperioodi pikendamise ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Eirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Kuna mitmeannuselise kolbampulliga GONAL-f'i pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks mitme süstimise puhul, tuleb patsientidele anda selged juhised, et vältida mitmeannuselise ravimvormi väärkasutamist.

Pen-süstli abil manustamise juhised vt lõik 6.6 ja kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvajak
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmevähk

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite väärendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb

naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud. Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotooraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradiolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradioli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõpetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb

hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole GONAL-f-ravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on ette nähtud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Munasarja tsüstid
Sage: Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)
Aeg-ajalt: Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)
Harv: Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Uuringud

Sage: Kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguannus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguannust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguannus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
m-kresool
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva. Patsient peab GONAL-f'i pen-süstlile kirjutama esmase kasutamise kuupäeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C. 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Kasutamisaegsed säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,72 ml süstelahust 3 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kurrutatud korgiga, mille all on must kummist tihend.

Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 12 pen-süstli nõela.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt „Kasutusjuhend“.

Enne subkutaanset manustamist ja juhul, kui pen-süstlit hoitakse külmkapis, tuleb pen-süstlit hoida enne süstimist vähemalt 30 minutit toatemperatuuril, et ravim soojeneks ümbritseva temperatuurini. Pen-süstlit ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muud küttekeha kasutades. Kui süstelahus sisaldab nähtavaid osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada. 28 päeva möödumisel süstli esmakordsest kasutamisest tuleb kasutamata jäänud lahus ära visata.

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ml pen-süstlis tarnitava süstelahuse puhul ei ole kolbampulli vahetamist ette nähtud.

Kasutatud nõelad visata kohe pärast süstimist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/034

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 900 RÜ (vastab 66 mikrogrammile) alfafollitropiini* 1,44 ml lahuses.

* rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (r-hFSH), mis on toodetud Hiina hamstrate munasarjarakkude (CHO) rakuliinil rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge värvitu lahus.

Lahuse pH on 6,7...7,3.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud naistel

- Anovulatsioon (sh polütsüstiliste munasarjade sündroom) naistel, kellel ravi klomifeentsitraadiga ei ole tulemusi andnud.
- Hulgifolliikulite arenemise stimuleerimine naistel, kellel viiakse läbi superovulatsiooni seoses kunstliku viljastamise protseduuridega, näiteks *in vitro* viljastamine, gameedi munajuhasisese ülekande ja sügooti munajuhasisene ülekande.
- Gonal-f kombinatsioonis luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga on näidustatud folliikulite arengu stimuleerimiseks raske LH ja folliikuleid stimuleeriva hormooni puudulikkusega naistel.

Täiskasvanud meestel

- GONAL-f on kombinatsioonis inimese kooriongonadotropiiniga (hCG) näidustatud spermatogeneesi stimuleerimiseks kaasasündinud või omandatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga meestel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi GONAL-f'iga tohib alustada ainult viljakushäirete ravi alal kogenenud arsti järelevalve all.

Patsientidele tuleb väljastada ravikuuriks vajalikus koguses pen-süstleid ning neile tuleb õpetada kohaseid süstemeetodeid.

Annustamine

GONAL-f'iga teostatud kliinilised uuringud on näidanud, et folliikulite arengu optimeerimiseks ja ebasoovitava munasarjade hüperstimulatsiooni riski vähendamiseks tuleb selle preparaadi puhul ööpäevased annused, annustamisskeemid ning ravi jälgimise protseduurid kohandada igale patsiendile individuaalselt. Soovitav on kinni pidada allpooltoodud algannustest.

GONAL-f'i üheannuseliste ja mitmeannuseliste preparaatide võrdsed annused on bioekvivalentsed.

Anovulatoorsed (sh polütsüstiliste munasarjade sündroomist tingitud) naised

GONAL-f'i võib manustada igapäevaste süstete kuurina. Kui naistel esinevad menstruatsioonid, tuleb ravi alustada menstruatsioonitsükli esimese 7 päeva jooksul.

Registreerimisuuringutes kasutatud režiim algas tavaliselt annustega 75...150 RÜ FSH ööpäevas ning vajadusel suurendati seda 7-päevaste või eelistatult 14-päevaste intervallidega 37,5 RÜ või 75 RÜ võrra, et saavutada adekvaatne, ent mitte liiga tugev ravivastus.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Algannust võib astmeliselt kohandada (a) alla 75 RÜ ööpäevas, juhul kui patsiendi kliiniliste näitajate (vanus, kehamassiindeks, munarakkude reserv) alusel eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, mis väljendub moodustuvate folliikulite arvus, või (b) võib kaaluda ka kohandamist üle 75 RÜ kuni maksimaalselt 150 RÜ ööpäevas, juhul kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist.

Patsiendi ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 225 RÜ FSH.

Kui munasarjade reaktsioon on arsti hinnangul liiga tugev, tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta (vt lõik 4.4). Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate annustega.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi inimese rekombinantset kooriongonadotropiini alfa (r-hCG) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivina võib sooritada emakasisese viljastamise.

Naised, kellel viiakse läbi munasarjade stimulatsiooni hulgifolliikulite arenemise indutseerimiseks enne in vitro viljastamist või teisi kunstliku viljastamise protseduure

Registreerimisuuringutes superovulatsiooni saavutamiseks kasutatud ravirežiim seisnes enamasti 150...225 RÜ GONAL-f'i manustamises ööpäevas, alustades tsükli 2. või 3. päeval.

Kliinilises praktikas kohandatakse algannust tavaliselt igale patsiendile individuaalselt, lähtudes tema kliinilistest näitajatest, nagu munarakkude reservi markerid, vanus, kehamassiindeks ja, kui asjakohane, ka munasarjade varasem ravivastus stimulatsioonile.

Algannus

Kui eeldatakse munasarjade liiga nõrka reageerimist, võib algannust astmeliselt kohandada, kuid see ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas. Kui aga eeldatakse munasarjade liiga tugevat reageerimist, võib algannust kohandada alla 150 RÜ.

Tuleb jätkata patsiendi ravivastuse tähelepanelikku jälgimist, hinnates ultraheliuuringul folliikulite suurust ja arvu ja/või mõõtes östrogeenide sekretsiooni, kuni saavutatakse folliikulite piisav areng. GONAL-f'i võib kasutada kas monoteerapiana või, enneaegse luteinisatsiooni vältimiseks, kombinatsioonis gonadotropiini vabastava hormooni (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) agonisti või antagonistiga.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi ravivastus ei ole piisav (munasarjade liiga nõrk või liiga tugev reaktsioon), peab arst hindama selle ravitsükli jätkamist ja ravi, lähtudes ravistandardist. Liiga nõrga ravivastuse korral ei tohi ööpäevane annus ületada 450 RÜ FSH.

Folliikulite lõplik küpsemine

Munasarjade optimaalse ravivastuse saavutamisel manustatakse 24...48 tundi pärast viimast GONAL-f'i süstimist folliikulite täieliku küpsuse saavutamiseks ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000 kuni 10 000 RÜ hCG'd.

Raske LH ja FSH puudulikkusega naised

LH ja FSH vaegusega naistel on GONAL-f'i- ja luteiniseeriva hormooni (LH) preparaadiga kombinatsioonravi eesmärgiks follikulärsu arengu soodustamine, millele järgneb folliikulite lõplik küpsemine pärast inimese kooriongonadotropiini (hCG) manustamist. GONAL-f'i tuleb manustada igapäevaste süstete kuurina samaaegselt alfalutropiiniga. Kui patsiendil on amenorröa ja tema endogeensete östrogeenide sekretsioon on vähene, võib raviga alustada ükskõik millisel ajahetkel.

Tavaliselt soovitatav ravirežiim algab 75...150 RÜ FSH'ga koos 75 RÜ alfalutropiiniga ööpäevas. Ravi tuleb kohandada vastavalt konkreetsele patsiendil saadud ravivastusele, hinnates seda folliikuli suuruse mõõtmise abil ultraheliuuringul ja/või östrogeense vastuse määramise abil.

Kui vajalikuks peetakse FSH annuse suurendamist, on annust soovitatav kohandada eelistatult 7...14-päevaste intervallide ja 37,5...75 RÜ kaupa. Lubatavaks võib osutuda stimulatsiooniperioodi pikendamise ühe tsükli jooksul kuni 5 nädalani.

Kui saavutatakse optimaalne ravivastus, manustatakse 24...48 tundi pärast viimaseid alfalutropiini ja GONAL-f'i süsteid ühekordse süstena 250 mikrogrammi r-hCG'd või 5000...10 000 RÜ hCG'd. Patsiendil on soovitatav olla sugulises vahekorras hCG manustamise päeval ning järgmisel päeval. Alternatiivse võimalusena võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt arsti hinnangust kliinilisele juhule.

Kaaluda tuleks luteaalfaasi toetamist, kuna luteotroopse aktiivsusega ainete (LH/hCG) defitsiit pärast ovulatsiooni võib viia kollaskeha enneaegse puudulikkuseni.

Liiga intensiivse ravivastuse korral tuleb ravikuur katkestada ning hCG manustamine ära jätta. Uut ravikuuri tuleb alustada uue menstruatsioonitsükli ajal ning eelmise tsükli aegsetest annustest väiksemate FSH annustega (vt lõik 4.4).

Hüpogonadotroopse hüpogonadismiga mehed

GONAL-f'i manustatakse vähemalt 4 kuu jooksul annuses 150 RÜ kolm korda nädalas, samaaegselt hCG-ga. Kui nimetatud perioodi jooksul ei ole patsiendil ravitulemused ilmnenud, võib kombinatsioonravi jätkata. Olemasoleva kliinilise kogemuse põhjal võib spermatogeneesi saavutamiseks vajalik olla vähemalt 18-kuuline ravi.

Eirühmad

Eakad

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus eakatel. GONAL-f'i ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole tõestatud.

Neeru- või maksakahjustus

GONAL-f'i ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole tõestatud.

Lapsed

Puudub GONAL-f'i asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

GONAL-f on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. Süst tuleb teha iga päev samal kellaajal.

GONAL-f'i esimene süst tuleb teha meediku otsese järelevalve all. GONAL-f'i tohivad ise manustada vaid hästi motiveeritud, piisavalt koolitatud patsiendid, kes vajadusel saavad meedikult nõu küsida.

Kuna mitmeannuselise kolbampulliga GONAL-f'i pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks mitme süstimise puhul, tuleb patsientidele anda selged juhised, et vältida mitmeannuselise ravimvormi väärkasutamist.

Pen-süstli abil manustamise juhised vt lõik 6.6 ja kasutusjuhendist.

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- hüpotaalumuse või hüpofüüsi kasvajak
- munasarjade suurenemine või munasarjatsüst, mis ei ole seotud polütsüstiliste munasarjade haigusega ja on teadmata põhjusega
- teadmata põhjusega günekoloogilised verejooksud
- munasarjade-, emaka- või rinnanäärmevähk

GONAL-f'i ei tohi kasutada sellistel juhtudel, kui adekvaatset raviefekti ei ole võimalik saavutada, näiteks:

- primaarne munasarjade puudulikkus
- rasedusega kokkusobimatud suguorganite vääreendid
- rasedusega kokkusobimatud emaka fibroidkasvajak
- primaarne testikulaarne puudulikkus

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

GONAL-f on tugevatoimeline gonadotroopne preparaat, mis võib põhjustada kergeid kuni raskeid kõrvaltoimeid ning seda tohivad kasutada ainult arstid, kes tunnevad põhjalikult viljatusprobleeme ja nende ravi.

Ravi gonadotropiinidega eeldab arsti ja tervishoiutöötajate kindlat ajalist pühendumist ning patsiendi jälgimiseks vajalike vahendite olemasolu. GONAL-f'i ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks tuleb

naistel regulaarselt hinnata munasarjade-poolset reaktsiooni, kas ultraheliga üksi või eelistatult paralleelselt östradioli tasemetega määramisega vereseerumis. Erinevad patsiendid võivad FSH manustamisele reageerida erinevalt – mõnedel patsientidel võib olla reaktsioon FSH'le vähene, teistel aga liiga tugev. Nii meestel kui naistel tuleks kasutada vähimat efektiivset annust, millega on võimalik ravitulemusteni jõuda.

Porfüüria

Porfüüriaga patsiendid või need, kelle suguvõsa anamneesis on porfüüria, peaksid ravi ajal GONAL-f'iga olema hoolikalt jälgimisel. Seisundi halvenemisel või esimeste haigusnähtude ilmnemisel võib osutada vajalikuks ravi katkestamine.

Ravi naistel

Enne ravi alustamist tuleb paari viljatust sobilike meetoditega hinnata ja teha uuringud raseduse arvatavate vastunäidustuste suhtes. Kindlasti tuleks patsiente uurida hüpötüreoidismi, neerupealiste puudulikkuse, hüperprolaktineemia suhtes ning vajadusel rakendada sobilikku ravi.

Patsientidel, kellel stimuleeritakse folliikulite arengut, kas siis anovulatoorse viljatuse raviks või kunstliku viljastamise protseduuride käigus, võib esinda munasarjade suurenemist või kujuneda nende hüperstimulatsioon. Selliste reaktsioonide võimalus on väiksem, kui peetakse täpselt kinni GONAL-f'i soovitatud annustest ja annustamisskeemist ning jälgitakse hoolikalt ravi kulgu. Folliikulite arengu ja küpsemise tunnuseid saab täpselt interpreteerida ainult arst, kellel on vastavate uuringutulemuste hindamisel küllaldased kogemused.

Kliinilistes uuringutes, kus koos GONAL-f'iga manustati ka alfalutropiini, täheldati munasarjade tundlikkuse tõusu GONAL-f'i suhtes. Kui peetakse vajalikuks FSH annuse suurendamist, tuleb annuste kohandamine eelistatult läbi viia 7...14-päevaste intervallidega ning eelistatult 37,5...75 RÜ kaupa.

Otseseid võrdlevaid uuringuid GONAL-f/LH-ravi ja inimese menopausaalse gonadotropiini (hMG) kasutamise vahel ei ole teostatud. Varasemate kliiniliste andmete võrdlemisel ilmneb, et GONAL-f/LH-ga saavutatav ovulatsioonide määr on võrreldav hMG abil saadud väärtusega.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Munasarjade juhitud stimulatsiooni üheks eeldatavaks toimeks on munasarja suurenemine teatud määral. Seda täheldatakse sagedamini polütsüstiliste munasarjadega naistel ning tavaliselt taandub see ravita.

Eristada tuleb tüsistumata munasarjade suurenemist. OHSS on seisund, mis võib iseenda manifestatsiooni väljendatust suurendada. OHSS korral on munasarjad märkimisväärselt suurenenud, steroidsete suguhormoonide seerumitasemed kõrgeenenud ning veresoonte permeaabelsus suurenenud. Veresoonte läbilaskvuse tõus võib põhjustada vedeliku kogunemist peritoneaal-, pleura- ja harva perikardiõõnde.

OHSS rasketel juhtudel võib täheldada järgmisi sümptomeid: kõhuvalu, pingetunne kõhus, munasarjade oluline suurenemine, kehakaalu tõus, hingeldus, oliguuria ja seedetraktisümptomaatika, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Kliinilise seisundi hindamisel võivad ilmneda hüpovoleemia, hemokontsentratsioon, elektrolüütide tasakaalu hälbed, astsiit, hemoperitoneum, pleura efusioon, hüdrotooraks või äge pulmonaalne distress. Väga harva võib raske OHSS komplitseeruda munasarjade torsiooni või trombembooliliste sündmuste kujul, nt pulmonaalne emboolia, isheemiline insult või müokardiinfarkt.

OHSS-i tekkimise sõltumatuteks riskifaktoriteks on noor iga, väike kehamass, polütsüstilised munasarjad, eksogeense gonadotropiini suured annused, seerumi östradiolitaseme absoluutselt kõrge või kiiresti tõusev kontsentratsioon ja OHSS-i episoodide anamnees, suur arv arenevaid munasarjafolliikuleid ning kunstliku viljastamise tsükli käigus kogutud munarakkude suur arv.

GONAL-f'i soovitatavast annusest ja manustamisskeemist kinnipidamine võib minimeerida munasarjade hüperstimulatsiooni tekkeriski (vt lõik 4.2 ja 4.8). Riskifaktorite varaseks tuvastamiseks on soovitatav jälgida stimulatsioonitsükleid ultraheli abil ning mõõta östradioli kontsentratsiooni.

On tõendeid, mis lubavad arvata, et hCG-l on OHSS-i vallandamisel võtmeroll ja sündroom võib olla raskem ja pikaajalisem raseduse korral. Seetõttu, kui tekivad munasarjade hüperstimulatsiooni nähud, on soovitatav hCG manustamine ära jätta ja patsiendil soovitada vähemalt 4 päeva jooksul suguuhtest hoiduda või kasutada kontratseptsiooniks barjäärimeetodil põhinevaid vahendeid. OHSS võib progresseeruda kiiresti (24 tunni kestel) või mitme päeva jooksul ning kujuneda tõsiseks meditsiiniliseks probleemiks. Kõige sagedamini tekib see pärast hormoonravi katkestamist ja jõuab ravijärgselt maksimaalse tasemeni ligikaudu seitsme kuni kümne päeva pärast. Seepärast tuleb patsiente pärast hCG manustamist vähemalt kahe nädala jooksul jälgida.

Kunstliku viljastamise käigus saab hüperstimulatsiooni teket vähendada kõigi folliikulite aspireerimisega enne ovulatsiooni.

Kerge või mõõdukas OHSS laheneb tavaliselt iseenesest. Raske OHSS tekkimisel on gonadotropiinravi (kui see veel käib) soovitatav katkestada, patsient tuleks hospitaliseerida ja alustada sobivat ravi.

Mitmikrasedus

Ovulatsiooni induktsiooni saavatel patsientidel on mitmikraseduse tekkevõimalus suurem kui loomuliku viljastumise korral. Suurem osa mitmikrasedustest on kaksikud. Mitmikrasedus, eriti suure loodete arvu korral, kujutab endast suurenenud ohtu nii emale kui loodetele.

Mitmikraseduste ohu vähendamiseks on soovitatav munasarjade reaktsiooni hoolikas jälgimine.

Kunstliku viljastamise protseduuride käigus on mitmikraseduse risk määratud peamiselt organismi viidud embrüote arvu, nende kvaliteedi ja patsiendi vanusega.

Patsiente tuleb enne ravi algust mitmike sündimise võimalusest informeerida.

Raseduse katkemine

Raseduse katkemiste ja abortide arv on ovulatsiooni indutseerimiseks tehtava folliikulite kasvu stimuleerimise või kunstliku viljastamise puhul kõrgem kui normaalse viljastumise korral.

Emakaväline rasedus

Naistel, kelle anamneesis on munajuha haigus, esineb emakavälise raseduse oht nii juhul, kui viljastumine toimub spontaanselt kui ka viljatusravi foonil. Emakaväline rasedus ilmnes pärast kunstlikku viljastamist sagedamini kui üldpopolatsioon.

Suguorganite kasvajad

Kombinatsioonravil põhinevat viljatusravi saanud naistel on täheldatud munasarjade ning teiste suguorganite hea- ja pahaloomulisi kasvajaid. Praeguseks ajaks ei ole kindlaks tehtud, kas ravi gonadotropiinidega suurendab viljatutel naistel nimetatud kasvajate riski või mitte.

Kaasasündinud väärarendid

Kaasasündinud väärarendite esinemissagedus on kunstliku viljastamise tehnikate rakendamisel olnud pisut kõrgem kui spontaanse viljastumise korral. Arvatakse, et see on tingitud vanemate erinevustest (nagu ema vanus, spermatoosidide omadused) ja mitmikrasedustest.

Trombemboolilised nähud

Äsja läbiõpetud või hetkel põetava trombemboolilise haigusega naistel või naistel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis trombembooliliste nähtude üldiselt tuntud riskifaktoreid, võib ravi gonadotropiinidega haiguse ägenemise või tekkimise riski veelgi suurendada. Neil naistel tuleb

hinnata gonadotropiinide kasutamisest saadava kasu ja võimalike ohtude suhet. Sealjuures tuleb silmas pidada, et ka rasedus ja OHSS ise kujutavad endast trombembooliliste nähtude riskifaktorit.

Ravi meestel

Endogeense FSH taseme tõus viitab primaarsele testikulaarsele puudulikkusele. Sellistel patsientidel ei anna GONAL-f/hCG-ravi tulemusi. GONAL-f'i ei tohiks kasutada efektiivse ravivastuse puudumisel.

Ravitulemuste hindamise osana on 4...6 kuud pärast ravi algust soovitatav teha sperma analüüs.

Naatriumisaldus

GONAL-f sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

GONAL-f'i kasutamine samaaegselt teiste ovulatsiooni stimuleerimiseks kasutatavate ravimitega (näiteks hCG, klomifeentsitraadiga) võib follikulaarset reaktsiooni tugevdada; samal ajal kui GnRH agonisti või antagonistiga kasutamine põhjustab hüpofüüsi desensibiliseerimist, mistõttu võib munasarjade adekvaatse reaktsiooni saavutamiseks olla vajalik suurem GONAL-f'i annus. Muid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole GONAL-f-ravi ajal täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

GONAL-f'i kasutamiseks raseduse ajal näidustus puudub. Piiratud arvu raseduste põhjal saadud andmed (vähem kui 300 rasedust) näitavad, et alfafollitropiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsetes pole teratogeenset toimet täheldatud (vt lõik 5.3).

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, mis välistaksid GONAL-f'i teratogeense toime, kui seda manustatakse raseduse ajal.

Imetamine

GONAL-f ei ole näidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

GONAL-f on ette nähtud kasutamiseks viljatuse korral (vt lõik 4.1).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

GONAL-f ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, munasarjatsüstid ja paiksed süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal).

Sageli on teatatud kergest või mõõdukast munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomist (OHSS) ning seda tuleks pidada stimulatsiooniprotseduuri vahetuks riskiks. Rasket OHSS esineb aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

Väga harva võib esineda trombembooliat (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend

Järgnevad definitsioonid määratlevad edaspidi esinemissageduse kohta kasutatavad terminid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Ravi naistel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Vaskulaarsed häired

Väga harv: Trombemboolia (nii seoses OHSS-iga kui ka sellest sõltumatult)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Seedetrakti häired

Sage: Kõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: Munasarja tsüstid

Sage: Kerge või mõõdukas OHSS (sh sellega seotud sümptomid)

Aeg-ajalt: Raske OHSS (sh sellega seotud sümptomid) (vt lõik 4.4)

Harv: Raske OHSS-i tüsistus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Ravi meestel

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Kerged kuni rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ja šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: Astma ägenemine või süvenemine

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: Akne

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Günekomastia, varikotseele

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (nt valu, erüteem, hematoom, turse ja/või ärritus süstekohal)

Uuringud

Sage: Kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

GONAL-f'i üleannustamise sümptomaatika ei ole teada, kuid siiski on võimalik, et tekkida võib OHSS (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gonadotropiinid, ATC-kood: G03GA05.

Toimemehhanism

Folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH) ja luteiniseeriv hormoon (LH) erituvad hüpofüüsi esiosast vastusena GnRH-le ja neil on toetav roll folliikulite arengus ja ovulatsioonis. FSH stimuleerib munasarjafolliikulite arengut, samas kui LH toime on seotud folliikulite arengu, steroidogeneesi ja küpsemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast r-hFSH manustamist suureneb inhibiini ja östradioli (E2) sisaldus, millele järgneb follikulaarse arengu indutseerimine. Inhibiinisaldus seerumis suureneb kiiresti ja seda võib täheldada juba r-hFSH manustamise kolmandal päeval, samas kui E2 sisalduse suurenemine võtab rohkem aega ja seda täheldatakse alles alates neljandast ravipäevast. Folliikulite kogumaht hakkab suurenema ligikaudu 4...5 päeva r-hFSH igapäevast manustamist ja maksimaalne toime saavutatakse olenevalt patsiendi ravivastusest ligikaudu 10 päeva möödumisel r-hFSH manustamise algusest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus naistel

Kliinilistes uuringutes määratleti FSH ja LH raske puudulikkusega naiste hulka patsiendid, kelle LH tase vereseerumis oli <1,2 RÜ/l, määratuna kesklaboratooriumis. Arvestada tuleb fakti, et erinevates laboratooriumides määratud LH tasemed erinevad teatud määral.

ART ja ovulatsiooni induktsiooni r-hFSH (alfafollitropiin) ja uro-FSH kliinilistes võrdlusuuringutes (vt tabel allpool) oli GONAL-f palju efektiivsem kui uro-FSH, kuna folliikulite küpsemise saavutamiseks vajalik koguannus oli väiksem ning vajatav raviperiood oli lühem.

ART-i ajal viis GONAL-f taastatud ootsüütide suurema arvuni võrreldes uro-FSH'ga, kasutades väiksemat koguannust ja lühemat raviperioodi kui uro-FSH korral.

Tabel: Uuringu GF 8407 tulemused (randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuring, mis võrdleb GONAL-f'i ja uriini FSH efektiivsust ja ohutust kunstlikul viljastamisel)

	GONAL-f (n = 130)	uriini FSH (n = 116)
Taastatud ootsüütide arv	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH stimulatsiooniks vajalik päevade arv	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Vajalik FSH koguanus (FSH 75 RÜ ampullide arv)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annuse suurendamise vajadus (%)	56,2	85,3

Erinevus kahe rühma vahel oli statistiliselt oluline ($p < 0,05$) kõikide loetletud kriteeriumide korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus meestel

FSH puudulikkusega meestel stimuleerib GONAL-f spermatogeneesi, kui seda manustatakse samaaegselt hCG-ga vähemalt 4 kuu vältel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfafollitropiini ja alfalutropiini samaaegse manustamise korral farmakokineetilisi koostoimeid ei esine.

Jaotumine

Veenisese manustamise järel jaotub alfafollitropiin ekstratsellulaarruumis esialgse poolväärtusajaga umbes 2 tundi ning eritub organismist terminaalse poolväärtusajaga 14...17 tundi. Tasakaaluseisundi tingimustes on jaotusruumala vahemikus 9...11 l.

Pärast nahaalust manustamist on ravimi absoluutne biosaadavus 66% ja näiv terminaalne poolväärtusaeg vahemikus 24...59 tundi. Annusega proportsionaalsust pärast subkutaanset manustamist täheldati kuni 900 RÜ korral. Pärast korduvat manustamist kumuleerub alfafollitropiin kolmekordselt ja saavutab tasakaaluseisundi tingimused 3...4 päeva jooksul.

Eritumine

Totaalne kliirens on 0,6 l/h ja uriiniga eritub ligikaudu 12% alfafollitropiini annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannustamisega ja korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, lisaks nendele toimetele, mis on toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Rottidel, kellele manustati alfafollitropiini farmakoloogilistes annustes (≥ 40 RÜ/kg ööpäevas) pikema aja jooksul, esines viljakuse langust, mis väljendus vähenenud viljastumiste arvus.

Suurtes annustes (≥ 5 RÜ/kg ööpäevas) põhjustas alfafollitropiin eluvõimeliste loodete arvu langust, avaldamata sealjuures teratogeenset toimet ning düstookiat, nii nagu on täheldatud ka uriinis mõõdetud menopausiaegse gonadotropiini (hMG) kasutamise korral. Kuna GONAL-f on raseduse ajal vastunäidustatud, ei oma need andmed kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poloksameer 188
Sahharoos
Metioniin
Naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina)
Dinaatriumfosfaat (dihüdraadina)
m-kresool
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva. Patsient peab GONAL-f'i pen-süstlile kirjutama esmase kasutamise kuupäeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C. 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Kasutamisaegsed säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,44 ml süstelahust 3 ml (I tüüpi klaasist) kolbampullis, mis on varustatud halobutüülkummist punnkorgi ja alumiiniumist kurrutatud korgiga, mille all on must kummist tihend.

Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 20 pen-süstli nõela.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt „Kasutusjuhend“.

Enne subkutaanset manustamist ja juhul, kui pen-süstlit hoitakse külmkapis, tuleb pen-süstlit hoida enne süstimist vähemalt 30 minutit toatemperatuuril, et ravim soojeneks ümbritseva temperatuurini. Pen-süstlit ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muud küttekeha kasutades. Kui süstelahus sisaldab nähtavaid osiseid või ei ole selge, ei tohi seda kasutada. 28 päeva möödumisel süstli esmakordsest kasutamisest tuleb kasutamata jäänud lahus ära visata.

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ml pen-süstlis tarnitava süstelahuse puhul ei ole kolbampulli vahetamist ette nähtud.

Kasutatud nõelad visata kohe pärast süstimist ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/95/001/035

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. oktoober 1995

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. oktoober 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Šveits

või

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Hispaania

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

GONAL-f 75 RÜ, KARP 1, 5, 10 VIAALI JA 1, 5, 10 SÜSTLIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 5,5 mikrogrammi alfafollitropiini, mis vastab 75 RÜ-le. Üks milliliiter manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 75 RÜ-d.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), metioniin, polüsorbaat 20, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).
Süstelahuse lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 vial süstelahuse pulbriga.
1 süstel 1 ml lahustiga.

5 vial süstelahuse pulbriga.
5 süstlit 1 ml lahustiga.

10 vial süstelahuse pulbriga.
10 süstlit 1 ml lahustiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus visata ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/025 1 viaal süstelahuse pulbriga
1 lahustisüstel

EU/1/95/001/026 5 viaali süstelahuse pulbriga
5 lahustisüstlit

EU/1/95/001/027 10 viaali süstelahuse pulbriga
10 lahustisüstlit

13. PARTII NUMBER

Lot
Lahusti lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

gonal-f 75 iu

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 75 RÜ, VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber
alfafollitropiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

75 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 75 RÜ, LAHUSTISÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti GONAL-f'i pulbri lahustamiseks süstimiseks
süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml/süstlis

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ML, KARP 1 VIAALI JA 1 SÜSTLIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 87 mikrogrammi alfafollitropiini, mis vastab 1200 RÜ-le. Üks milliliiter manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 600 RÜ-d.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), kontseentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).
Süstelahuse lahusti: süstevesi ja 0,9% bensüülalkohol.
Süstli nõelakaitse sisaldab lateksit.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal süstelahuse pulbriga.
1 süstel 2 ml lahustiga.
15 FSH ühikutele gradueeritud ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult mitmekordseks süstimiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada ainult kaasasolevas süstlis leiduvat lahustit.
Ühte manustamiskõlblikuks muudetud viaali tohib kasutada ainult ühel patsiendil.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

28 päeva jooksul kasutamata lahus visata ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/021 1 viaal süstelahuse pulbriga
1 lahustisüstel
15 ühekordselt kasutatavat süstalt

13. PARTII NUMBER

Lot
Lahusti lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

gonal-f 1050 iu

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ML, VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml, süstelahuse pulber
alfafollitropiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. LAHUSE VALMISTAMISE AEG

Kuupäev:

5. PARTII NUMBER

Lot

6. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 200 RÜ/viaalis

7. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ML, LAHUSTISÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml lahustamiseks
süstevesi, 0,9% bensüülalkohol

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml/süstlis

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ML, KARP 1 VIAALI JA 1 SÜSTLIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 44 mikrogrammi alfafollitropiini*, mis vastab 600 RÜ-le. Üks milliliiter manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 600 RÜ-d.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), kontseentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).
Süstelahuse lahusti: süstevesi ja 0,9% bensüülalkohol.
Süstli nõelakaitse sisaldab lateksit.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal süstelahuse pulbriga.
1 süstel 1 ml lahustiga.
6 FSH ühikutele gradueeritud ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult mitmekordseks süstimiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada ainult kaasasolevas süstlis leiduvat lahustit.
Manustamiskõlblikuks muudetud viaali tohib kasutada ainult ühel patsiendil.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

28 päeva jooksul kasutamata lahus visata ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/031 1 viaal süstelahuse pulbriga
1 lahustisüstel
6 ühekordselt kasutatavat süstalt

13. PARTII NUMBER

Lot
Lahusti lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

gonal-f 450 iu

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ML, VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml, süstelahuse pulber
alfafollitropiin
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. LAHUSE VALMISTAMISE AEG

Kuupäev:

5. PARTII NUMBER

Lot

6. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

600 RÜ/viaalis

7. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ML, LAHUSTISÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml lahustamiseks
süstevesi, 0,9% bensüülalkohol

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml/süstlis

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**GONAL-F 150 RÜ/0,24 ML PEN-SÜSTEL, 1 PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 150 RÜ (vastab 11 mikrogrammile) alfafollitropiini
0,24 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina),
dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks),
naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
1 mitmeannuseline pen-süstel
4 süstenõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, pärast seda tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/036 süstelahus pen-süstlis
4 nõela

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

gonal-f 150 iu/0,24 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

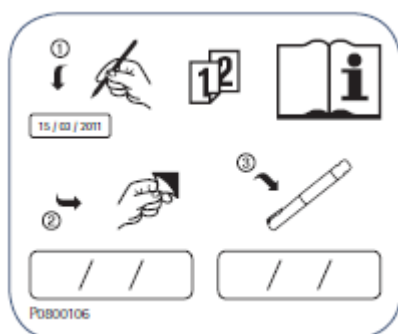
18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS PEN-SÜSTLIL

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ML PEN-SÜSTEL, ETIKETT

Pen-süstlile kleebitakse etikett, millele patsient saab kirjutada esmase kasutamise kuupäeva.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ML PEN-SÜSTEL, PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin
subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmakordset kasutuselevõttu kasutada 28 päeva jooksul

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 RÜ/0,24 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**GONAL-F 300 RÜ/0,48 ML PEN-SÜSTEL, 1 PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 300 RÜ (vastab 22 mikrogrammile) alfafollitropiini
0,48 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina),
dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks),
naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.
1 mitmeannuseline pen-süstel
8 süstenõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, pärast seda tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.
Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/033 süstelahus pen-süstlis
8 nõela

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

gonal-f 300 iu/0,48 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

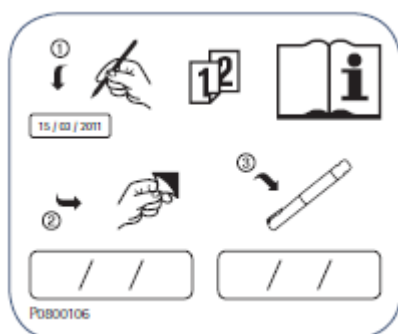
18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS PEN-SÜSTLIL

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ML PEN-SÜSTEL, ETIKETT

Pen-süstlile kleebitakse etikett, millele patsient saab kirjutada esmase kasutamise kuupäeva.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ML PEN-SÜSTEL, PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin
subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmakordset kasutuselevõttu kasutada 28 päeva jooksul

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 RÜ/0,48 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ML, 1 PEN-SÜSTLI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 450 RÜ (vastab 33 mikrogrammile) alfafollitropiini
0,72 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina),
dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks),
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.
1 mitmeannuseline pen-süstel
12 süstenõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, pärast seda tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/034 süstelahus pen-süstlis
12 nõela

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

gonal-f 450 iu/0,72 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

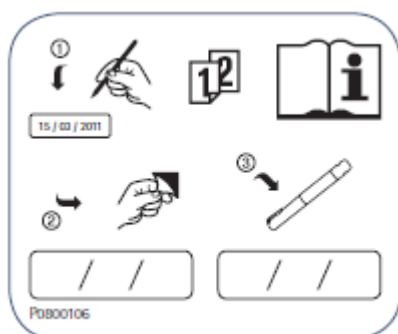
18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS PEN-SÜSTLIL

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ML PEN-SÜSTEL, ETIKETT

Pen-süstlile kleebitakse etikett, millele patsient saab kirjutada esmase kasutamise kuupäeva.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ML PEN-SÜSTEL, PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ml, süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin
subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmakordset kasutuselevõttu kasutada 28 päeva jooksul

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

450 RÜ/0,72 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**GONAL-f 900 RÜ/1,44 ML PEN-SÜSTEL, 1 PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga mitmeannuseline pen-süstel sisaldab 900 RÜ (vastab 66 mikrogrammile) alfafollitropiini
1,44 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina),
dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks),
naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis.
1 mitmeannuseline pen-süstel
20 süstenõela.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, pärast seda tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata. Pärast avamist tohib ravimit hoida temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/95/001/035 süstelahus pen-süstlis
20 nõela

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

gonal-f 900 iu/1,44 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

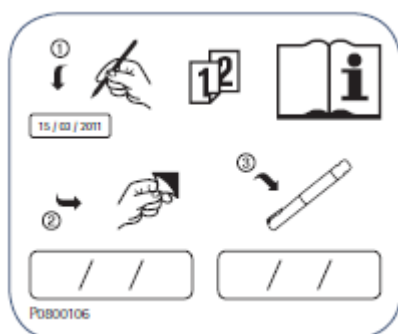
18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS PEN-SÜSTLIL

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ML PEN-SÜSTEL, ETIKETT

Pen-süstlile kleebitakse etikett, millele patsient saab kirjutada esmase kasutamise kuupäeva.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ML PEN-SÜSTEL, PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ml süstelahus pen-süstlis
alfafollitropiin
subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmakordset kasutuselevõttu kasutada 28 päeva jooksul

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

900 RÜ/1,44 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (*ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS*)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teile ravimi võtmise peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombemboolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt).
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f'i süstida enne, kui te saate ennast ise süstida.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi käesoleva infolehe lõpus lõigus „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada“ olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas annuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).
- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada

valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Ravim tuleb manustada otsekohe pärast valmistamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

GONAL-f'i ei tohi koos süstimiseks segada teiste ravimitega, v.a alfalutropiiniga. Uuringud on näidanud, et neid kahte ravimit võib omavahel segada ja koos süstida ilma, et kumbki ravim kahjustaks teise ravimi mõju.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks viaal sisaldab 5,5 mikrogrammi alfafollitropiini.
- Pärast lõpliku süstelahuse valmistamist sisaldab üks milliliiter lahust 75 RÜ-d (5,5 mikrogrammi) alfafollitropiini.
- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), metioniin, polüsorbaat 20 ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks.
- Lahusti on süstevesi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval pulbri ja lahustina, millest valmistatakse süstelahus.
- Pulber on valge pelletina klaasviaalis.
- Lahusti on selge värvitu vedelik süstlites, mis sisaldavad 1 ml.
- GONAL-f'i pakend sisaldab 1, 5 või 10 viaali pulbriga koos vastava arvu lahustisüstlitega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KUIDAS GONAL-f PULBRIT JA LAHUSTIT VALMISTADA JA KASUTADA

- Käesolevas lõigus õpetatakse teile, kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ning kasutada.
- Enne valmistamist lugege esmalt läbi kõik juhised.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.

1. Peske oma käed puhtaks ja leidke puhas pind

- On väga tähtis, et teie käed ja kõik esemed, mida te kasutate, on võimalikult puhtad.
- Sobiv koht on puhas laud või köögi tööpind.

2. Seadke valmis kõik, mida vajate:

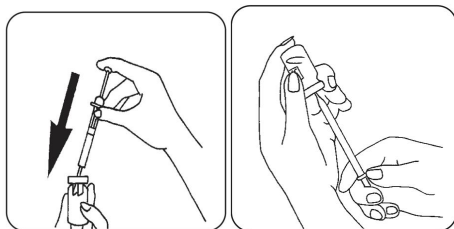
- üks lahustit sisaldav süstel (selge vedelik),
- üks GONAL-f'i sisaldav vial (valge pulber),
- üks nõel lahuse valmistamiseks,
- üks väikese diameetriga nõel nahaaluseks süstimiseks.

Pakendisse mittekuuluvad vahendid:

- kaks alkoholiga niisutatud vatitupsu,
- üks mahuti teravate esemete äraviskamiseks.

3. Lahuse valmistamine

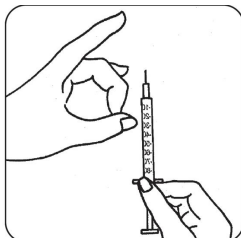
- Eemaldage pulbrivialilt ja süstlilt kaitsekorgid.
- Kinnitage lahuse valmistamise nõel süstlile, sisestage nõel pulbrivialli ja süstige sellesse aeglaselt kogu lahusti. Keerutage õrnalt süstalt eemaldamata. Ärge loksutage.
- Veenduge, et saadud lahus on selge ja ei sisalda osiseid.
- Keerake vial põhjaga ülespoole ja tõmmake kogu lahus ettevaatlikult kolbi tõmmates süstlisse tagasi.
- Eemaldage süstal vialist ja pange see ettevaatlikult lauale. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal puutuda vastu ühtegi pinda.



(Kui teile on välja kirjutatud rohkem kui üks vial GONAL-f'i, süstige saadud lahus aeglaselt järgmisse pulbrivialli, kuni soovitud arv vialides olevaid pulbreid on lahustatud. Kui teile on lisaks GONAL-f'ile määratud ka alfalutropiini, võite alternatiivina kahe ravimi eraldi süstimisele need omavahel segada. Sel juhul, olles kõigepealt lahustanud alfalutropiini pulbri, tõmmake saadud lahus tagasi süstlisse ning süstige see omakorda GONAL-f'i süstepulbrit sisaldavasse vialli. Kui ka see pulber on lahustunud, tõmmake lahus tagasi süstlisse. Kontrollige saadud lahust võõrosiste puudumise suhtes, lahuse hägususe korral ärge kasutage seda. 1 ml lahustiga on võimalik lahustada kuni kolm mahutit ravimeid.)

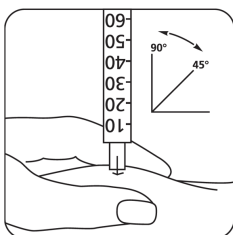
4. Süstla ettevalmistamine süstimiseks

- Vahetage nõel väiksema läbimõõduga nõela vastu.
- Eemaldage õhumullid: Kui te näete süstlas õhumulle, hoidke süstalt nõelaotsaga ülespidi ning koputage õrnalt süstlale, kuni kogu õhk koguneb süstla tipuossa. Vajutage süstlakolbi, kuni õhumullid on väljunud.



5. Annuse süstimine

- Süstige lahus koheselt: teie arst või õde on eelnevalt teile soovitanud, kuhu peaksite süstima (näiteks kõhule, reie esipinnale). Nahaärrituse vähendamiseks valige iga päev erinev süstekoht.
- Puhastage valitud piirkonda alkoholis niisutatud tupsuga, tehes ringjaid liigutusi.
- Pigistage nahk tugevasti volti ning torgake nõel 45...90° nurga all sisse, kasutades selleks viskelaadset liigutust.
- Süstige lahus naha alla nii, nagu teid on õpetatud, vajutades kolbi õrnalt allapoole. Ärge süstige otse mõnda veeni. Varuge piisavalt aega, et süstida kogu lahus.
- Seejärel tõmmake nõel koheselt välja ning puhastage nahk alkoholis niisutatud tupsuga ringjaid liigutusi tehes.



6. Pärast süstimist

Visake ära kõik kasutatud esemed: Kui te olete süstimise lõpetanud, visake ohutuse tagamiseks kohe minema kõik nõelad ja tühjad klaasesemed, soovitatavalt teravate esemete jaoks ettenähtud konteinerisse. Ära tuleb visata ka kasutamata jäänud lahus.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teil ravimi võtmine peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombembolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi, bensüülalkoholi ja lateksit

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kaasasoleva lahustiga ettevalmistatud ravim sisaldab 1,23 mg bensüülalkoholi ühes 75 RÜ annuses, mis vastab 9,45 mg/ml. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Manustamiskõlblikuks muutmise lahustit sisaldava süstli nõelakaitse sisaldab lateksit (kuiv looduslik kautšuk), mis võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

Saadaval on ka ilma bensüülalkoholi ja lateksita ravimvorm (GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti), juhuks kui te olete nende abiainetes suhtes allergiline.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Valmissegatud lahust võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f'i süstida enne, kui te saate ennast ise süstida.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi käesoleva infolehe lõpus lõigus „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada“ olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), nagu on märgistatud pakendis olevad manustamissüstlad.

Kui te kasutate süstalt, millel on RÜ-de asemel milliliitrid (ml), kasutage milliliitrites süstitava õige annuse leidmiseks allolevat tabelit.

Süstitav annus (RÜ)	Süstitav kogus (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstamise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerdu mine või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).
- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kui lahus on valmis segatud, võib seda kasutada kuni 28 päeva jooksul.

- Kirjutage GONAL-f'i viaalile lahuse valmissegamise kuupäev.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage viaalis olevat GONAL-f'i lahust pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml pulbrit ei tohi koos süstimiseks segada teiste ravimitega.

GONAL-f 1050 RÜ/1,75 ml pulbrit ei tohi segada samas viaalis või süstlis olevate teiste GONAL-f'i mahutitega.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks viaal sisaldab 1200 RÜ-d alfafollitropiini.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1,75 ml lahust 1050 RÜ-d (77 mikrogrammi) alfafollitropiini; st üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ-d (44 mikrogrammi).

- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina) ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks.
- Lahusti sisaldab süstevett ja bensüülalkoholi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval pulbri ja lahustina, millest valmistatakse süstelahus.
- Pulber on valge pelletina mitmeannuselises klaasviaalis.
- Lahusti on selge värvitu lahus süstlis, mis sisaldab 2 ml.
- GONAL-f'i pakend sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstli lahustiga ja 15 FSH rahvusvahelistele ühikutele (RÜ) gradueeritud, ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KUIDAS GONAL-f PULBRIT JA LAHUSTIT VALMISTADA JA KASUTADA

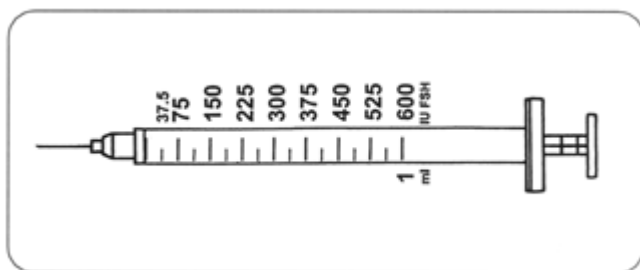
- Käesolevas lõigus õpetatakse teile, kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ning kasutada.
- Enne valmistamist lugege esmalt läbi kõik juhised.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.

1. Peske oma käed puhtaks ja leidke puhas pind

- On väga tähtis, et teie käed ja kõik esemed, mida te kasutate, on võimalikult puhtad.
- Sobiv koht on puhas laud või köögi tööpind.

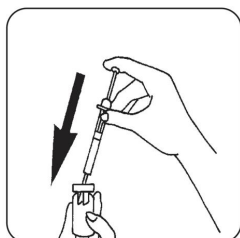
2. Seadke valmis kõik, mida vajate:

- kaks alkoholiga niisutatud vatitupsu,
- lahustit sisaldav süstel (selge vedelik),
- GONAL-f'i sisaldav viaal (valge pulber),
- tühi süstal süstimiseks (alloleval joonisel).



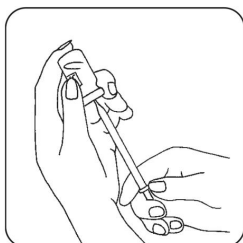
3. Lahuse valmistamine

- Eemaldage pulbriviaalilt ja süstlilt kaitsekorgid.
- Võtke süstel, sisestage nõel pulbriviaali ja süstige kogu lahusti aeglaselt pulbrit sisaldavasse viaali.
- Eemaldage süstal viaalist ja visake ära (pange vigastuste vältimiseks peale kaitsekork)
- See viaal sisaldab GONAL-f'i mitut annust. Te peate säilitama seda viaali mitu päeva ja tõmbama viaali iga päev ainult arsti määratud annuse.



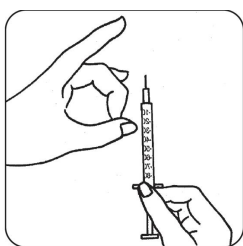
4. Süstla ettevalmistamine süstimiseks

- Keerutage ettevaatlikult 3. punktis valmistatud GONAL-f'i viaali. Ärge loksutage. Veenduge, et lahus on selge ja ei sisalda osiseid.
- Võtke manustamissüstal ja täitke see õhuga, tõmmates kolbi vajaliku annuse märgini; annus on antud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ FSH).
- Torgake nõel viaali, keerake viaal põhjaga ülespoole ja süstige õhk viaali.
- Seejärel tõmmake arsti määratud annus GONAL-f'i süstlasse, tõmmates kolbi märgini, mis vastab õigele annusele ühikutes RÜ FSH.



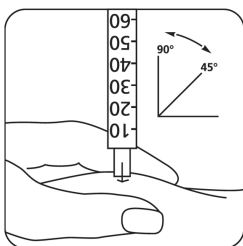
5. Õhumullide eemaldamine

- Kui te näete süstlas õhumulle, hoidke süstalt nõelaotsaga ülespidi ning koputage õrnalt süstlale, kuni kogu õhk koguneb süstla tipuossa. Vajutage süstlakolbi seni, kuni kõik õhumullid on väljunud.



6. Annuse süstimine

- Süstige lahus koheselt: teie arst või õde on eelnevalt teile soovitanud, kuhu peaksite süstima (näiteks kõhule, reie esipinnale). Nahaärrituse vähendamiseks valige iga päev erinev süstekoht.
- Puhastage valitud piirkonda alkoholiga niisutatud tupsuga, tehes ringjaid liigutusi.
- Pigistage nahk tugevasti volti ning torgake nõel 45...90° nurga all sisse, kasutades selleks viskelaadset liigutust.
- Süstige lahus naha alla nii, nagu teid on õpetatud, vajutades kolbi õrnalt allapoole. Ärge süstige otse mõnda veeni. Varuge piisavalt aega, et süstida kogu lahus.
- Seejärel tõmmake nõel koheselt välja ning puhastage nahk alkoholiga niisutatud tupsuga ringjaid liigutusi tehes.



7. Pärast süstimist

- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake ohutusnõudeid järgides kasutatud süstlad kohe ära (eelistatult teravate esemete jaoks ette nähtud konteineris).
- Pange valmis lahusega klaasviaal ohutusse kohta. Teil võib seda jälle vaja minna. Valmis süstelahust tohib manustada ainult teile ja seda ei tohi kasutada ühelgi teisel patsiendil.
- Järgnevate GONAL-f'i valmistatud lahuste süstimiste puhul sooritage punktides 4 kuni 7 kirjeldatud tegevused.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml süstelahuse pulber ja lahusti alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teil ravimi võtmine peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombemboolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi, bensüülalkoholi ja lateksit

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kaasasoleva lahustiga ettevalmistatud ravim sisaldab 1,23 mg bensüülalkoholi ühes 75 RÜ annuses, mis vastab 9,45 mg/ml. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Manustamiskõlblikuks muutmise lahustit sisaldava süstli nõelakaitse sisaldab lateksit (kuiv looduslik kautšuk), mis võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

Saadaval on ka ilma bensüülalkoholi ja lateksita ravimvorm (GONAL-f 75 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti), juhuks kui te olete nende abiainetes suhtes allergiline.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Valmissegatud lahust võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f'i süstida enne, kui te saate ennast ise süstida.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi käesoleva infolehe lõpus lõigus „Kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ja kasutada“ olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), nagu on märgistatud pakendis olevad manustamissüstlad.

Kui te kasutate süstalt, millel on RÜ-de asemel milliliitrid (ml), kasutage milliliitrites süstitava õige annuse leidmiseks allolevat tabelit.

Süstitav annus (RÜ)	Süstitav kogus (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimit ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimit ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerdumine või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).
- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid rikkumise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kui lahus on valmis segatud, võib seda kasutada kuni 28 päeva jooksul.

- Kirjutage GONAL-f'i viaalile lahuse valmissegamise kuupäev.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage viaalis olevat GONAL-f'i lahust pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml pulbrit ei tohi koos süstimiseks segada teiste ravimitega.

GONAL-f 450 RÜ/0,75 ml pulbrit ei tohi segada samas viaalis või süstlis olevate teiste GONAL-f'i mahutitega.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks viaal sisaldab 600 RÜ-d alfafollitropiini.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,75 ml lahust 450 RÜ-d (33 mikrogrammi) alfafollitropiini; st üks milliliiter lahust sisaldab 600 RÜ-d (44 mikrogrammi).

- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina) ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks.
- Lahusti sisaldab süstevett ja bensüülalkoholi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval pulbri ja lahustina, millest valmistatakse süstelahus.
- Pulber on valge pelletina mitmeannuselises klaasviaalis.
- Lahusti on selge värvitu lahus süstlis, mis sisaldab 1 ml.
- GONAL-f'i pakend sisaldab 1 viaali pulbriga, 1 süstli lahustiga ja 6 FSH rahvusvahelistele ühikutele (RÜ) gradueeritud, ühekordselt kasutatavat manustamissüstalt.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KUIDAS GONAL-f PULBRIT JA LAHUSTIT VALMISTADA JA KASUTADA

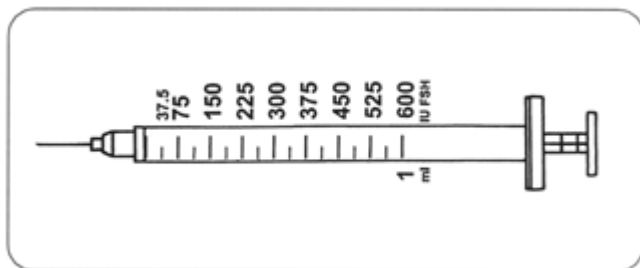
- Käesolevas lõigus õpetatakse teile, kuidas GONAL-f pulbrit ja lahustit valmistada ning kasutada.
- Enne valmistamist lugege esmalt läbi kõik juhised.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.

1. Peske oma käed puhtaks ja leidke puhas pind

- On väga tähtis, et teie käed ja kõik esemed, mida te kasutate, on võimalikult puhtad.
- Sobiv koht on puhas laud või köögi tööpind.

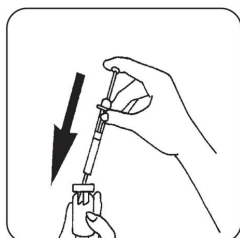
2. Seadke valmis kõik, mida vajate:

- kaks alkoholiga niisutatud vatitupsu,
- lahustit sisaldav süstel (selge vedelik),
- GONAL-f'i sisaldav viaal (valge pulber),
- tühi süstal süstimiseks (alloleval joonisel).



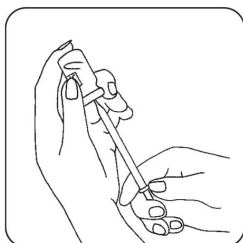
3. Lahuse valmistamine

- Eemaldage pulbriviaalilt ja süstlilt kaitsekorgid.
- Võtke süstel, sisestage nõel pulbriviaali ja süstige kogu lahusti aeglaselt pulbrit sisaldavasse viaali.
- Eemaldage süstal viaalist ja visake ära (pange vigastuste vältimiseks peale kaitsekork)
- See viaal sisaldab GONAL-f'i mitut annust. Te peate säilitama seda viaali mitu päeva ja tõmbama viaali iga päev ainult arsti määratud annuse.



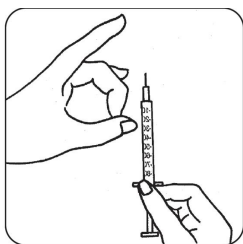
4. Süstla ettevalmistamine süstimiseks

- Keerutage ettevaatlikult 3. punktis valmistatud GONAL-f'i viaali. Ärge loksutage. Veenduge, et lahus on selge ja ei sisalda osiseid.
- Võtke manustamissüstal ja täitke see õhuga, tõmmates kolbi vajaliku annuse märgini; annus on antud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ FSH).
- Torgake nõel viaali, keerake viaal põhjaga ülespoole ja süstige õhk viaali.
- Seejärel tõmmake arsti määratud annus GONAL-f'i süstlasse, tõmmates kolbi märgini, mis vastab õigele annusele ühikutes RÜ FSH.



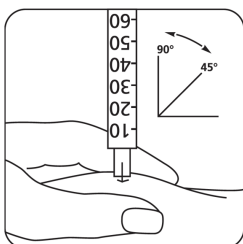
5. Õhumullide eemaldamine

- Kui te näete süstlas õhumulle, hoidke süstalt nõelaotsaga ülespidi ning koputage õrnalt süstlale, kuni kogu õhk koguneb süstla tipuossa. Vajutage süstlakolbi seni, kuni kõik õhumullid on väljunud.



6. Annuse süstimine

- Süstige lahus koheselt: teie arst või õde on eelnevalt teile soovitanud, kuhu peaksite süstima (näiteks kõhule, reie esipinnale). Nahaärrituse vähendamiseks valige iga päev erinev süstekoht.
- Puhastage valitud piirkonda alkoholiga niisutatud tupsuga, tehes ringjaid liigutusi.
- Pigistage nahk tugevasti volti ning torgake nõel 45...90° nurga all sisse, kasutades selleks viskelaadset liigutust.
- Süstige lahus naha alla nii, nagu teid on õpetatud, vajutades kolbi õrnalt allapoole. Ärge süstige otse mõnda veeni. Varuge piisavalt aega, et süstida kogu lahus.
- Seejärel tõmmake nõel koheselt välja ning puhastage nahk alkoholiga niisutatud tupsuga ringjaid liigutusi tehes.



7. Pärast süstimist

- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake ohutusnõudeid järgides kasutatud süstlad kohe ära (eelistatult teravate esemete jaoks ette nähtud konteineris).
- Pange valmis lahusega klaasviaal ohutusse kohta. Teil võib seda jälle vaja minna. Valmis süstelahust tohib manustada ainult teile ja seda ei tohi kasutada ühelgi teisel patsiendil.
- Järgnevate GONAL-f'i valmistatud lahuste süstimiste puhul sooritage punktides 4 kuni 7 kirjeldatud tegevused.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ml süstelahus pen-süstlis alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (*ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS*)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teil ravimi võtmine peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombembolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Pen-süstlit võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f pen-süstlit ravimi süstimiseks kasutada.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi kasutusjuhendis olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'i iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'i iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).

- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kolbampulli sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kuid 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid riknemise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kirjutage GONAL-f'i pen-süstlile esmase kasutamise kuupäev. Selleks otstarbeks lisatakse etikett kasutusjuhendiga.

- Avatuna tohib pen-süstlit säilitada temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.
- Ärge kasutage pen-süstlisse jäänud ravimit pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks mitmeannuselise kolbampulliga pen-süstel sisaldab 150 RÜ (11 mikrogrammi) alfafollitropiini 0,24 ml lahuses.
- Teised koostisosad on poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks ja süstevesi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval selge, värvitu süstevedelikuna pen-süstlis.
- Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 4 ühekordset nõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud { KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

GONAL-f 150 RÜ/0,24 ML PEN-SÜSTLIS

Süstelahus süstlis
Alfafollitropiin

Sisukord

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

1. samm. Tarvikute valmispanek

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

3. samm. Nõela kinnitamine

4. samm. Annuse valimine

5. samm. Annuse süstimine

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

7. samm. Pärast süstimist

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

- Enne GONAL-f'i pen-süstli kasutamist lugege läbi kasutusjuhend ja pakendi infoleht.
- Alati järgige kõiki kasutusjuhendis olevaid ja tervishoiutöötaja antud juhiseid, sest need võivad teie senisest kogemusest erineda. See teave aitab ennetada valesid ravivõtteid või süstlatorke või purunenud klaasiga vigastamise tagajärjel tekkida võivat infektsiooni.
- GONAL-f'i pen-süstel on ainult nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Kasutage GONAL-f'i pen-süstlit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda õigesti kasutama.
- Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitut GONAL-f'i pen-süstlit te ravikuuri lõpetamiseks vajate.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid on rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja näitavad alfafollitropiini annust. Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitu RÜ-d alfafollitropiini iga päev süstida.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid aitavad teid alljärgnevas.

- a. Valida teile määratud annus (joonis 1).



Joonis 1

- b. Veenduda, kas annus on täielikult süstitud (joonis 2).



Joonis 2

- c. Lugeda annust, mida on vaja süstida teise pen-süstliga (joonis 3).



Joonis 3

- Eemaldage nõel pen-süstli küljest kohe pärast iga süstet.

Ärge korduskasutage nõelu.

Ärge jagage pen-süstlit ja/või nõelu teiste inimestega.

Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mōranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi.

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

Ravipäeviku leiata viimasel lehel. Märkige ravipäevikusse süstitud kogus.

Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.

- Märkige üles ravipäeva number (1. veerg), süste kuupäev (2. veerg), kellaeg (3. veerg) ja pen-süstli maht (4. veerg).
- Märkige üles määratud annus (5. veerg).
- Enne süstimist kontrollige, kas valisite õige annuse (6. veerg).
- Pärast süstet lugege **annusenäidiku aknas** olevat numbrit.
- Kontrollige, kas olete süstinud kogu annuse (7. veerg) või märkige üles **annusenäidiku aknas** olev number, kui see ei ole „0“ (8. veerg).
- Vajadusel kasutage ka teist pen-süstlit, valides allesjäänud annuse, mis on märgitud jaotisesse „Teiseks süstimiseks määratav annus“ (8. veerg).
- Märkige allesjäänud annus järgmisel real toodud jaotisesse „**Süstitav annus**“ (6. veerg).

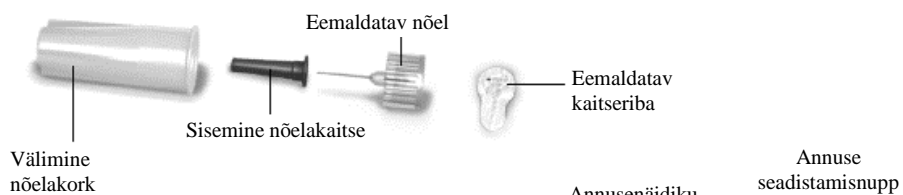
Ravipäeviku kasutamine iga päev tehtava(te) süste(te) registreerimiseks võimaldab teil kontrollida, kas saite iga päev kogu teile määratud annuse.

Ravipäeviku näidis.

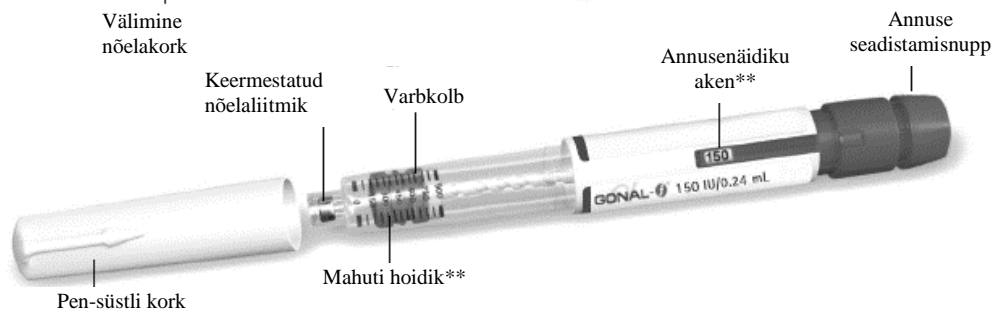
1 Ravipäeva number	2 Kuupäev	3 Kellaeg	4 Pen-süstli sisu 150 RÜ/0,24 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken		
					Süstitav annus	Teiseks süstimiseks määratav annus	
#1	10/06	07:00	150 RÜ	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#2	11/06/	07:00	150 RÜ	100	100	<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input checked="" type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus: 50 .
#2	11/06	07:00	150 RÜ	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

Nõel*:



Pen-süstel:



* Ainult illustreerival eesmärgil.

** **Annusenäidiku aknas** ja mahuti hoidikul olevad numbrid tähistavad ravimi kogust rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

1. samm. Tarvikute valmispanek

1.1 Enne kasutamist laske pen-süstliil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Ärge kasutage pen-süstli soojendamiseks mikrolaineahju ega mingit küttekeha.

1.2 Valmistage ette puhas ala tasasel hästivalgustatud pinnal, nt laual või tööpinnal.

1.3 Lisaks vajate järgmist (ei ole pakendis):

- alkoholiga niisutatud vatitupsud ja teravate esemete konteiner (joonis 4).

1.4 Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage korralikult (joonis 5).

1.5 Võtke käega GONAL-f'i pen-süstel pakendist välja.

Ärge kasutage mingeid tööriistu, sest need võivad pen-süstlit kahjustada.

1.6 Kontrollige, kas pen-süstliil on tekst „GONAL-f“.

1.7 Kontrollige pen-süstli sildil olevat kõlblikkusaega (joonis 6).

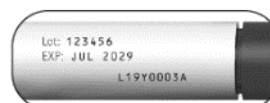
Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui selle kõlblikkusaeg on läbi või kui sildil ei ole teksti „GONAL-f“.



Joonis 4



Joonis 5



Joonis 6

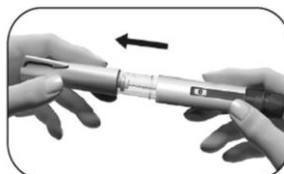
2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

2.1 Tõmmake ära pen-süstli kork (joonis 7).

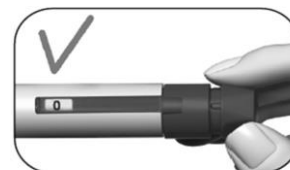
2.2 Kontrollige, kas ravim on selge ja värvitu ega sisalda tahkeid osakesi.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui ravim on värvi muutnud või hägune, sest see võib põhjustada infektsiooni.

2.3 Kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatud näit on „0“ (joonis 8).



Joonis 7



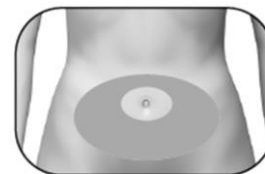
Joonis 8

Valige süstekoht.

2.4 Tervishoiutöötaja peab teile näitama, kus asuvad kõhupiirkonnas süstekohtad (joonis 9). Nahaärrituse minimeerimiseks valige iga päev uus süstekoht.

2.5 Puhastage süstekoha nahk, kasutades selleks alkoholilis niisutatud vatitupsu.

Ärge puhastatud nahka puudutage ega katke.



Joonis 9

3. samm. Kinnitage nõel.

Oluline! Kasutage iga süste puhul kindlasti uut nõela. Nõelte korduskasutamine võib põhjustada infektsiooni.

3.1 Võtke uus nõel. Kasutage vaid kaasasolevaid ühekordseid nõelu.

3.2 Kontrollige, et välimine nõelakork ei oleks kahjustatud.

- 3.3 Hoidke välimisest nõelakorgist tugevasti kinni.
 3.4 Veenduge, et välimise nõelakorgi eemaldatav kaitseriba ei oleks kahjustatud ega lahti ja kõlblikkusaeg ei oleks läbi (joonis 10).
 3.5 Tõmmake eemaldatav kaitseriba ära (joonis 11).



Joonis 10



Joonis 11

Ärge kasutage nõela, kui see on kahjustatud, selle kõlblikkusaeg on läbi või kui välimine nõelakork või eemaldatav kaitseriba on kahjustatud või lahti. Nõelad, mille kõlblikkusaeg on läbi või eemaldatav kaitseriba või välimine nõelakork on kahjustatud, võivad põhjustada infektsiooni. Visake need teravate esemete konteinerisse ja võtke uus nõel.

- 3.6 Keerake välimine nõelakork GONAL-f'i pen-süstli keermestatud otsa, kuni tunnete kerget vastupanu (joonis 12).

Ärge kinnitage nõela liiga tugevasti, pärast süstimist võib selle eemaldamine olla raskendatud.

- 3.7 Eemaldage välimine nõelakork ettevaatlikult tõmmates (joonis 13).

- 3.8 Pange see edasiseks kasutamiseks kõrvale (joonis 14).

Ärge visake välimist nõelakorki ära, sest nõela eemaldamisel pen-süstli küljest kaitseb see nõelatorke vigastuse ja infektsiooni eest.

- 3.9 Hoidke GONAL-f'i pen-süstlit nõel ülespidi (joonis 15).

- 3.10 Eemaldage ettevaatlikult roheline sisemine nõelakaitse ja visake see ära (joonis 16).

Ärge pange korki tagasi nõelale, millelt ei ole rohelist sisemist nõelakaitset eemaldatud, sest selle tagajärjel võite saada nõelatorke ja infektsiooni.

- 3.11 Uurige hoolikalt nõela otsa, kas seal leidub väikeseid vedelikutilku.



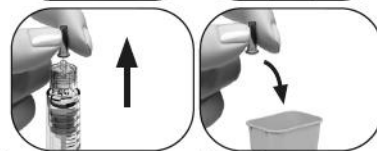
Joonis 12



Joonis 13



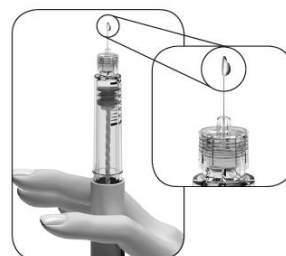
Joonis 14



Joonis 15

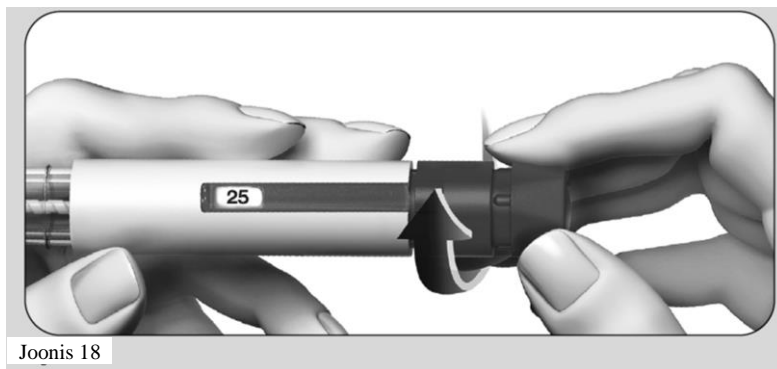
Joonis 16

Kui...	siis...
kasutate uut pen-süstlit,	kontrollige, kas nõela otsas on väikeseid vedelikutilku (joonis 17). <ul style="list-style-type: none"> Kui näete väikeseid vedelikutilku, jätkake 4. sammuga „Annuse valimine“. Kui te ei näe ühtegi väikest tilka nõela otsas või selle lähedal, peate süsteemist õhu eemaldamiseks jätkama järgmisel lehel olevate sammudega.
kasutate pen-süstlit mitmendat korda,	Ei ole vaja tilkade olemasolu kontrollida. Jätkake kohe 4. sammuga „Annuse valimine“ .

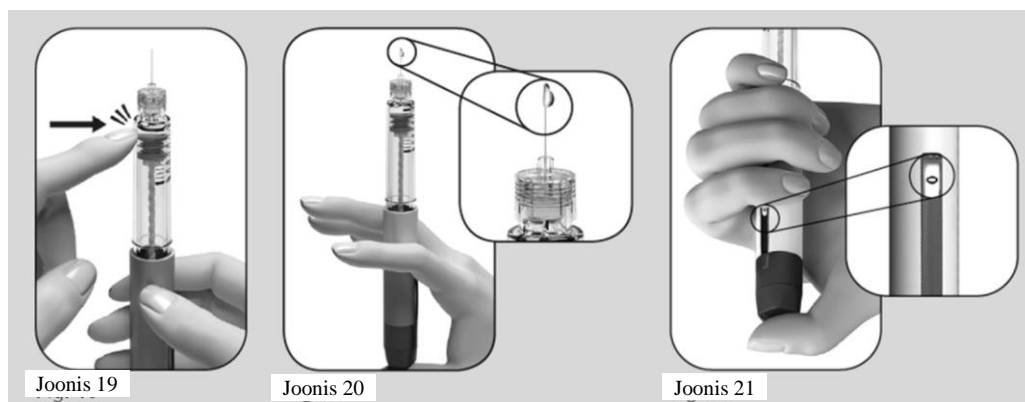


Joonis 17

Kui te ei näe uue pen-süstli esimesel kasutuskorral nõela otsas väikeseid vedelikutilku:



1. Keerake annuse seadistamisnuppu ettevaatlikult edasi, kuni **annusenäidiku aknas on näha „25“** (joonis 18).
 - Kui olete sellest asendist möödunud, keerake annuse seadistamisnupp lihtsalt tagasi näidule „25“.



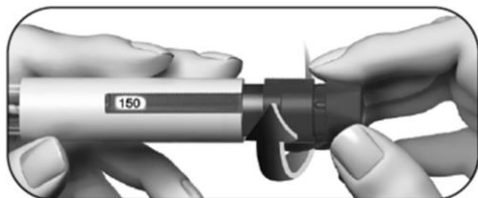
2. Hoidke pen-süstlit nõel ülespidi.
3. Koputage õrnalt mahuti hoidikut (joonis 19).
4. Vajutage annuse seadistamisnupp aeglaselt **nii kaugemale kui võimalik**. Nõela otsa ilmub väike vedelikutilk (joonis 20).
5. Kontrollige, et **annusenäidiku akna** näit oleks „0“ (joonis 21).
6. Jätkake **4. sammuga „Annuse valimine“**.

Kui väikest vedelikutilka ei ilmu, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

4. samm. Annuse valimine

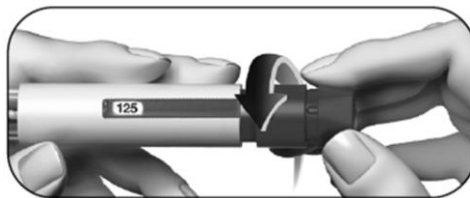
Märkus. Pen-süstel sisaldab 150 RÜ alfafollitropiini. 150 RÜ pen-süstli maksimaalne seadistatav üksikannus on 150 RÜ. Väikseim võimalik seadistatav üksikannus on 12,5 RÜ ja annust saab suurendada 12,5 RÜ kaupa.

- 4.1 Keerake annuse seadistamisnuppu, kuni näete annusenäidiku aknas vajalikku annust.
 - Näide. Kui soovitatav annus on 150 RÜ, kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatakse näit „150“ (joonis 22). Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.



Joonis 22

- Annuse suurendamiseks keerake annuse seadistamisnappu **edasi** (joonis 22).



Joonis 23

- Kui te keerasite annuse seadistamisnappu rohkem kui soovitud annuseni, saate seda **tagasi** keerata (joonis 23).

4.2. Enne järgmise sammuga jätkamist kontrollige, et **annusenäidiku aknas** oleks näha teile määratud koguanus.

5. samm. Annuse süstimine

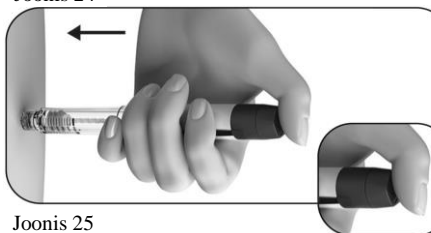
Oluline! Süstige annus nii, nagu tervishoiutöötaja teile õpetas.

5.1 Sisestage nõel aeglaselt üleni naha sisse (joonis 24).



Joonis 24

5.2 Asetage põial annuse seadistamisnupu keskele. **Suruge seadistamisnapp aeglaselt nii kaugele kui võimalik** ja hoidke seda all kuni süstimise lõpuni (joonis 25).

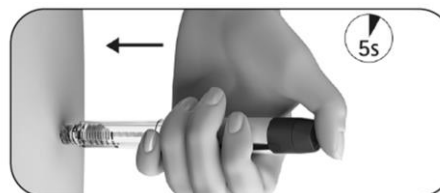


Joonis 25

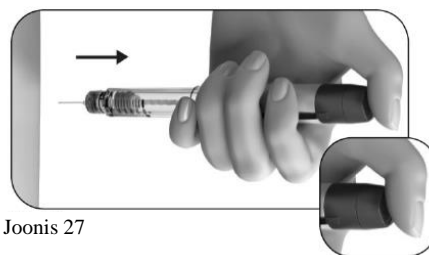
Märkus. Mida suurem annus, seda kauem läheb süstimiseks aega.

5.3 Enne nõela eemaldamist nahast hoidke seadistamisnappu all vähemalt 5 sekundit (joonis 26).

- **Annusenäidiku aknas** kuvatav annuse number läheb tagasi nulli.
- Pärast vähemalt 5 sekundi möödumist tõmmake nõel nahast välja **annuse seadistamisnappu endiselt all hoides** (joonis 27).
- Kui nõel on nahast välja tõmmatud, vabastage annuse seadistamisnapp.



Joonis 26



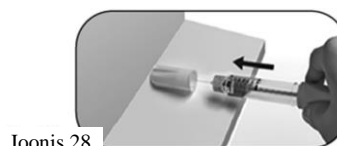
Joonis 27

Ärge vabastage annuse seadistamisnappu enne nõela väljatõmbamist nahast.

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

6.1 Asetage välimine nõelakork tasasele pinnale.

6.2 Hoidke ühe käega GONAL-f'i pen-süstlit ja katke nõel välimise nõelakorgiga (joonis 28).



Joonis 28

- 6.3 Suruge kaetud nõela vastu kindlat pinda, kuni kuulete klõpsu (joonis 29).
- 6.4 Seejärel haarake välimisest nõelakorgist ning keerake nõel lahti, keerates seda vastassuunas (joonis 30).
- 6.5 Kasutatud nõel visake ohutult ära teravate esemete konteinerisse (joonis 31). Nõelatorke vigastuse vältimiseks käsitsege nõela ettevaatlikult.



Joonis 29



Joonis 30



Joonis 31

Ärge ühtegi kasutatud nõela korduskasutage ega jagage neid teistega.

7. samm. Pärast süstimist

- 7.1 Kontrollige, kas kogu annus on süstitud.
- Kontrollige, kas annusenäidiku aknas on näit „0” (joonis 32).
- Kui annusenäidiku aknas kuvatakse „0“, on kogu annus süstitud.
- Kui annusenäidiku aknas kuvatud number on **suurem kui „0”**, on GONAL-f pen-süstel tühi. Te ei ole saanud kogu määratud annust ja peate jätkama sammuga 7.2 allpool.



Joonis 32

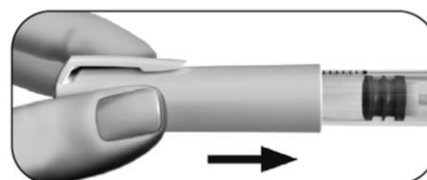
- 7.2 Viige osaline süstimine lõpule (ainult vajadusel).
- **Annusenäidiku aknas** olev number näitab puudu jäävat annust, mille peate uue pen-süstliga süstima. Näites on puudujääv annus 50 RÜ-d (joonis 33).
- Annuse süstimise lõpetamiseks uue pen-süstliga korrake 1. kuni 8. sammu.



Joonis 33

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

- 8.1 Infektsiooni vältimiseks pange pen-süstlile kork tagasi peale (joonis 34).
- 8.2 Hoidke pen-süstlit suletud korgiga, turvalises kohas ja nagu on juhendatud pakendi infolehes.
- 8.3 Kui pen-süstel on tühi, küsige tervishoiutöötajalt, kuidas seda hävitada.



Joonis 34

Ärge hoidke pen-süstlit, nii et nõel on sellelt eemaldamata, sest see võib põhjustada infektsiooni. **Ärge** kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mõranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi. Küsimuste korral võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

1 Ravipäeva number	2 Kuupäev	3 Kellaeg	4 Pen-süstli sisu 150 RÜ/0,24 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken	
					6 Süstitava annus	7 8 Teiseks süstimiseks määratav annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	150 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0”, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0”, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus

Kasutusjuhend on viimati uuendatud: {KK.AAAA}.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ml süstelahus pen-süstlis alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (*ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS*)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teil ravimi võtmine peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombembolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Pen-süstlit võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f pen-süstlit ravimi süstimiseks kasutada.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi kasutusjuhendis olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisesest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'i iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'i iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).

- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kolbampulli sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kuid 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid riknemise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kirjutage GONAL-f'i pen-süstlile esmase kasutamise kuupäev. Selleks otstarbeks lisatakse etikett kasutusjuhendiga.

- Avatuna tohib pen-süstlit säilitada temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.
- Ärge kasutage pen-süstlisse jäänud ravimit pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks mitmeannuselise kolbampulliga pen-süstel sisaldab 300 RÜ (22 mikrogrammi) alfafollitropiini 0,48 ml lahuses.
- Teised koostisosad on poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks ja süstevesi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval selge, värvitu süstevedelikuna pen-süstlis.
- Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 8 ühekordset nõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud { KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

GONAL-f 300 RÜ/0,48 ML PEN-SÜSTLIS

Süstelahus süstlis
Alfafollitropiin

Sisukord

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

1. samm. Tarvikute valmispanek

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

3. samm. Nõela kinnitamine

4. samm. Annuse valimine

5. samm. Annuse süstimine

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

7. samm. Pärast süstimist

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

- Enne GONAL-f'i pen-süstli kasutamist lugege läbi kasutusjuhend ja pakendi infoleht.
- Alati järgige kõiki kasutusjuhendis olevaid ja tervishoiutöötaja antud juhiseid, sest need võivad teie senisest kogemusest erineda. See teave aitab ennetada valesid ravivõtteid või süstlatorke või purunenud klaasiga vigastamise tagajärjel tekkida võivat infektsiooni.
- GONAL-f'i pen-süstel on ainult nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Kasutage GONAL-f'i pen-süstlit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda õigesti kasutama.
- Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitut GONAL-f'i pen-süstlit te ravikuuri lõpetamiseks vajate.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid on rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja näitavad alfafollitropiini annust. Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitu RÜ-d alfafollitropiini iga päev süstida.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid aitavad teid alljärgnevas.

- a. Valida teile määratud annus (joonis 1).



Joonis 1

- b. Veenduda, kas annus on täielikult süstitud (joonis 2).



Joonis 2

- c. Lugeda annust, mida on vaja süstida teise pen-süstliga (joonis 3).



Joonis 3

- Eemaldage nõel pen-süstli küljest kohe pärast iga süstet.

Ärge korduskasutage nõelu.

Ärge jagage pen-süstlit ja/või nõelu teiste inimestega.

Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on möranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi.

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

Ravipäeviku leiata viimasel lehel. Märkige ravipäevikusse süstitud kogus.

Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.

- Märkige üles ravipäeva number (1. veerg), süste kuupäev (2. veerg), kellaaeg (3. veerg) ja pen-süstli maht (4. veerg).
- Märkige üles määratud annus (5. veerg).
- Enne süstimist kontrollige, kas valisite õige annuse (6. veerg).
- Pärast süstet lugege **annusenäidiku aknas** olevat numbrit.
- Kontrollige, kas olete süstinud kogu annuse (7. veerg) või märkige üles **annusenäidiku aknas** olev number, kui see ei ole „0“ (8. veerg).
- Vajadusel kasutage ka teist pen-süstlit, valides allesjäänud annuse, mis on märgitud jaotisesse „Teiseks süstimiseks määratav annus“ (8. veerg).
- Märkige allesjäänud annus järgmisel real toodud jaotisesse „Süstitav annus“ (6. veerg).

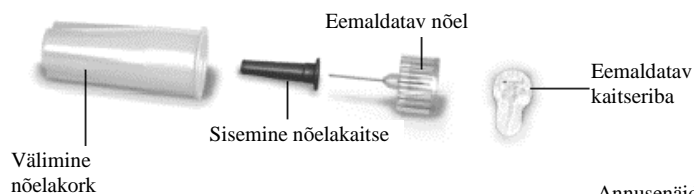
Ravipäeviku kasutamine iga päev tehtava(te) süste(te) registreerimiseks võimaldab teil kontrollida, kas saite iga päev kogu teile määratud annuse.

Ravipäeviku näidis.

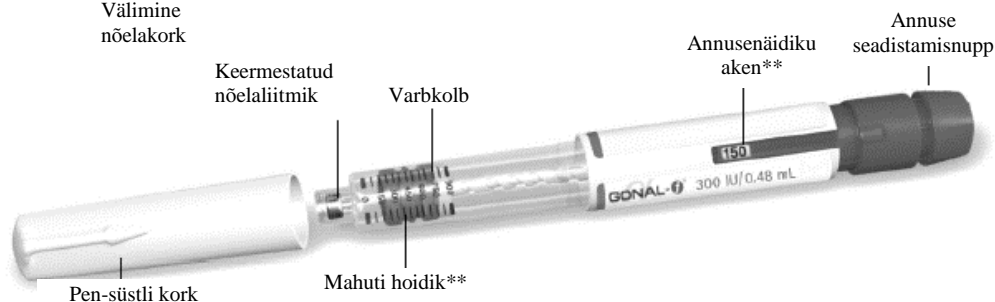
1 Ravipäeva number	2 Kuupäev	3 Kellaaeg	4 Pen-süstli sisu 300 RÜ/0,48 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken		
					Süstitav annus	Teiseks süstimiseks määratav annus	
#1	10/06	07:00	300 RÜ	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#2	11/06	07:00	300 RÜ	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#3	12/06/	07:00	300 RÜ	125	125	<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input checked="" type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus: 75 .
#3	12/06	07:00	300 RÜ	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

Nõel*:



Pen-süstel:



* Ainult illustreerival eesmärgil.

** **Annusenäidiku aknas** ja mahuti hoidikul olevad numbrid tähistavad ravimi kogust rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

1. samm. Tarvikute valmispanek

1.1 Enne kasutamist laske pen-süstlil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Ärge kasutage pen-süstli soojendamiseks mikrolaineahju ega mingit küttekeha.

1.2 Valmistage ette puhas ala tasasel hästivalgustatud pinnal, nt laual või tööpinnal.

1.3 Lisaks vajate järgmist (ei ole pakendis):

- alkoholiga niisutatud vatitupsud ja teravate esemete konteiner (joonis 4).

1.4 Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage korralikult (joonis 5).

1.5 Võtke käega GONAL-f'i pen-süstel pakendist välja.

Ärge kasutage mingeid tööriistu, sest need võivad pen-süstlit kahjustada.

1.6 Kontrollige, kas pen-süstlil on tekst „GONAL-f“.

1.7 Kontrollige pen-süstli sildil olevat kõlblikkusaega (joonis 6).

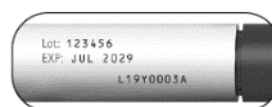
Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui selle kõlblikkusaeg on läbi või kui sildil ei ole teksti „GONAL-f“.



Joonis 4



Joonis 5



Joonis 6

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

2.1 Tõmmake ära pen-süstli kork (joonis 7).

2.2 Kontrollige, kas ravim on selge ja värvitu ega sisalda tahkeid osakesi.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui ravim on värvi muutnud või hägune, sest see võib põhjustada infektsiooni.

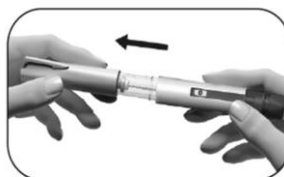
2.3 Kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatud näit on „0“ (joonis 8).

Valige süstekoht.

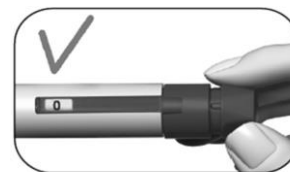
2.4 Tervishoiutöötaja peab teile näitama, kus asuvad kõhupiirkonnas süstekohad (joonis 9). Nahaärrituse minimeerimiseks valige iga päev uus süstekoht.

2.5 Puhastage süstekoha nahk, kasutades selleks alkoholilis niisutatud vatitupsu.

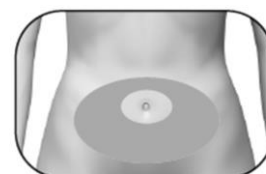
Ärge puhastatud nahka puudutage ega katke.



Joonis 7



Joonis 8



Joonis 9

3. samm. Kinnitage nõel.

Oluline! Kasutage iga süste puhul kindlasti uut nõela. Nõelte korduskasutamine võib põhjustada infektsiooni.

3.1 Võtke uus nõel. Kasutage vaid kaasasolevaid

ühelikordseid nõelu.

- 3.2 Kontrollige, et välimine nõelakork ei oleks kahjustatud.
- 3.3 Hoidke välimisest nõelakorgist tugevasti kinni.
- 3.4 Veenduge, et välimise nõelakorgi eemaldatav kaitseriba ei oleks kahjustatud ega lahti ja kõlblikkusaeg ei oleks läbi (joonis 10).
- 3.5 Tõmmake eemaldatav kaitseriba ära (joonis 11).



Joonis 10



Joonis 11

Ärge kasutage nõela, kui see on kahjustatud, selle kõlblikkusaeg on läbi või kui välimine nõelakork või eemaldatav kaitseriba on kahjustatud või lahti. Nõelad, mille kõlblikkusaeg on läbi või eemaldatav kaitseriba või välimine nõelakork on kahjustatud, võivad põhjustada infektsiooni. Visake need teravate esemete konteinerisse ja võtke uus nõel.

- 3.6 Keerake välimine nõelakork GONAL-f'i pen-süstli keermestatud otsa, kuni tunnete kerget vastupanu (joonis 12).



Joonis 12

Ärge kinnitage nõela liiga tugevasti, pärast süstimist võib selle eemaldamine olla raskendatud.

- 3.7 Eemaldage välimine nõelakate ettevaatlikult tõmmates (joonis 13).



Joonis 13

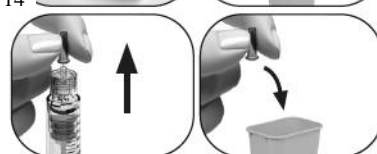
- 3.8 Pange see edasiseks kasutamiseks kõrvale (joonis 14).



Joonis 14

Ärge visake välimist nõelakorki ära, sest nõela eemaldamisel pen-süstli küljest kaitseb see nõelatorke vigastuse ja infektsiooni eest.

- 3.9 Hoidke GONAL-f'i pen-süstlit nõel ülespidi (joonis 15).



Joonis 15

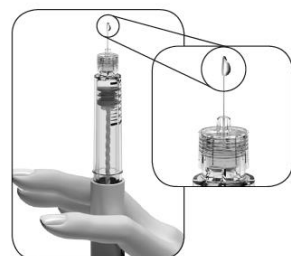
- 3.10 Eemaldage ettevaatlikult roheline sisemine nõelakaitse ja visake see ära (joonis 16).

Joonis 16

Ärge pange korki tagasi nõelale, millelt ei ole rohelist sisemist nõelakaitset eemaldatud, sest selle tagajärjel võite saada nõelatorke ja infektsiooni.

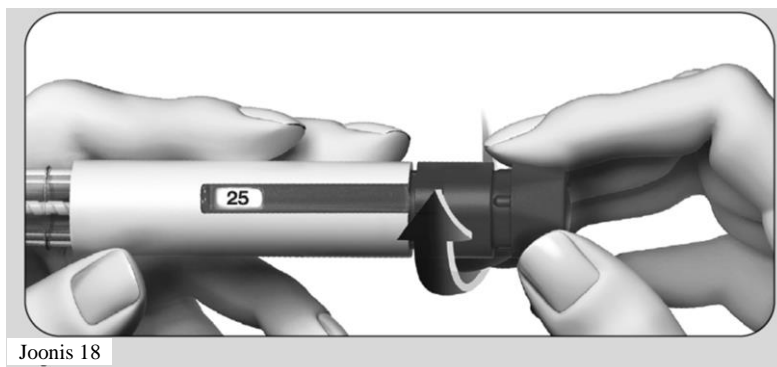
- 3.11 Uurige hoolikalt nõela otsa, kas seal leidub väikeseid vedelikutilku.

Kui...	siis...
kasutate uut pen-süstlit,	kontrollige, kas nõela otsas on väikeseid vedelikutilku (joonis 17). <ul style="list-style-type: none"> Kui näete väikeseid vedelikutilku, jätkake 4. sammuga „Annuse valimine“. Kui te ei näe ühtegi väikest tilka nõela otsas või selle lähedal, peate süsteemist õhu eemaldamiseks jätkama järgmisel lehel olevate sammudega.
kasutate pen-süstlit mitmendat korda,	Ei ole vaja tilkade olemasolu kontrollida. Jätkake kohe 4. sammuga „Annuse valimine“ .

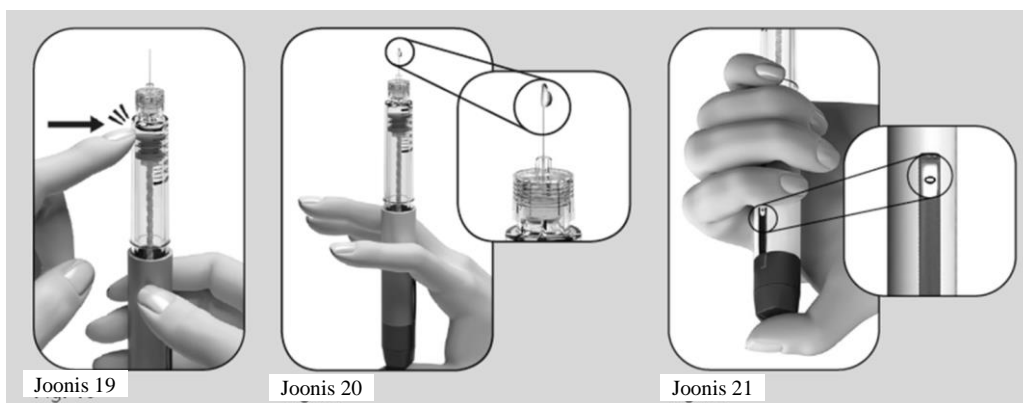


Joonis 17

Kui te ei näe uue pen-süstli esimesel kasutuskorral nõela otsas väikeseid vedelikutilku:



1. Keerake annuse seadistamisnuppu ettevaatlikult edasi, kuni **annusenäidiku aknas on näha „25“** (joonis 18).
 - Kui olete sellest asendist möödunud, keerake annuse seadistamisnupp lihtsalt tagasi näidule „25“.



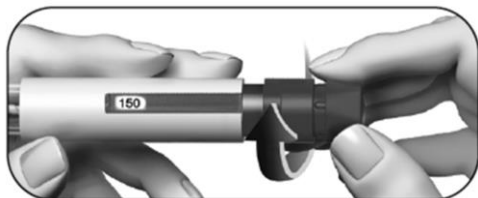
2. Hoidke pen-süstlit nõel ülespidi.
3. Koputage õrnalt mahuti hoidikut (joonis 19).
4. Vajutage annuse seadistamisnupp aeglaselt **nii kaugelt kui võimalik**. Nõela otsa ilmub väike vedelikutilk (joonis 20).
5. Kontrollige, et **annusenäidiku akna** näit oleks „0“ (joonis 21).
6. Jätkake **4. sammuga „Annuse valimine“**.

Kui väikest vedelikutilka ei ilmu, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

4. samm. Annuse valimine

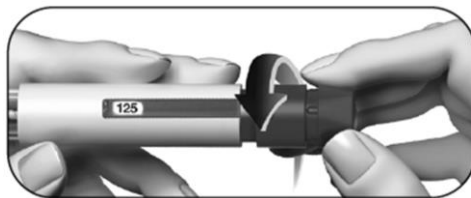
Märkus. Pen-süstel sisaldab 300 RÜ alfafollitropiini. 300 RÜ pen-süstli maksimaalne seadistatav üksikannus on 300 RÜ. Väikseim võimalik seadistatav üksikannus on 12,5 RÜ ja annust saab suurendada 12,5 RÜ kaupa.

- 4.1 Keerake annuse seadistamisnuppu, kuni näete annusenäidiku aknas vajalikku annust.
 - Näide. Kui soovitatav annus on 150 RÜ, kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatakse näit „150“ (joonis 22). Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.



Joonis 22

- Annuse suurendamiseks keerake annuse seadistamisnupp **edasi** (joonis 22).



Joonis 23

- Kui te keerasite annuse seadistamisnupp rohkem kui soovitud annuseni, saate seda **tagasi** keerata (joonis 23).

4.2. Enne järgmise sammuga jätkamist kontrollige, et **annusenäidiku aknas** oleks näha teile **määratud koguanus**.

5. samm. Annuse süstimine

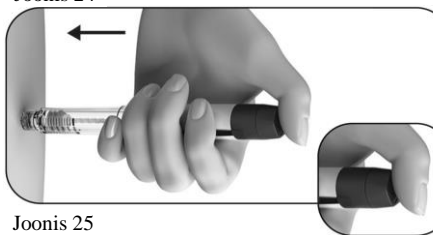
Oluline! Süstige annus nii, nagu tervishoiutöötaja teile õpetas.

5.1 Sisestage nõel aeglaselt üleni naha sisse (joonis 24).



Joonis 24

5.2 Asetage põial annuse seadistamisnupu keskele. **Suruge seadistamisnupp aeglaselt nii kaugele kui võimalik** ja hoidke seda all kuni süstimise lõpuni (joonis 25).



Joonis 25

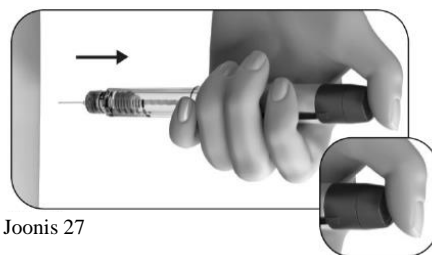
Märkus. Mida suurem annus, seda kauem läheb süstimiseks aega.

5.3 Enne nõela eemaldamist nahast hoidke seadistamisnupu all vähemalt 5 sekundit (joonis 26).

- **Annusenäidiku aknas** kuvatav annuse number läheb tagasi nulli.
- Pärast vähemalt 5 sekundi möödumist tõmmake nõel nahast välja **annuse seadistamisnupu endiselt all hoides** (joonis 27).
- Kui nõel on nahast välja tõmmatud, vabastage annuse seadistamisnupp.



Joonis 26



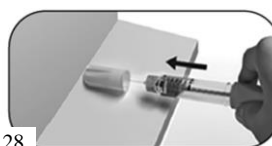
Joonis 27

Ärge vabastage annuse seadistamisnupu enne nõela väljatõmbamist nahast.

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

6.1 Asetage välimine nõelakork tasasele pinnale.

6.2 Hoidke ühe käega GONAL-f'i pen-süstlit ja katke nõel välimise nõelakorgiga (joonis 28).



Joonis 28

- 6.3 Suruge kaetud nõela vastu kindlat pinda, kuni kuulete klõpsu (joonis 29).
- 6.4 Seejärel haarake välimisest nõelakorgist ning keerake nõel lahti, keerates seda vastassuunas (joonis 30).
- 6.5 Kasutatud nõel visake ohutult ära teravate esemete konteinerisse (joonis 31). Nõelatorke vigastuse vältimiseks käsitsege nõela ettevaatlikult.



Joonis 29



Joonis 30

Joonis 31

Ärge ühtegi kasutatud nõela korduskasutage ega jagage neid teistega.

7. samm. Pärast süstimist

- 7.1 Kontrollige, kas kogu annus on süstitud.
- Kontrollige, kas annusenäidiku aknas on näit „0” (joonis 32).
- Kui annusenäidiku aknas kuvatakse „0“, on kogu annus süstitud.
- Kui annusenäidiku aknas kuvatud number on **suurem kui „0”**, on GONAL-f pen-süstel tühi. Te ei ole saanud kogu määratud annust ja peate jätkama sammuga 7.2 allpool.



Joonis 32

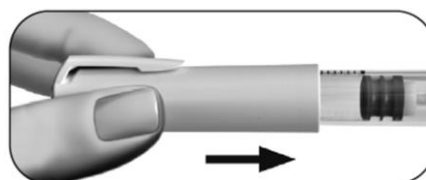
- 7.2 Viige osaline süstimine lõpule (ainult vajadusel).
- **Annusenäidiku aknas** olev number näitab puudu jäävat annust, mille peate uue pen-süstliga süstima. Näites on puudujääv annus 50 RÜ-d (joonis 33).
- Annuse süstimise lõpetamiseks uue pen-süstliga korrake 1. kuni 8. sammu.



Joonis 33

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

- 8.1 Infektsiooni vältimiseks pange pen-süstlile kork tagasi peale (joonis 34).
- 8.2 Hoidke pen-süstlit suletud korgiga, turvalises kohas ja nagu on juhendatud pakendi infolehes.
- 8.3 Kui pen-süstel on tühi, küsige tervishoiutöötajalt, kuidas seda hävitada.



Joonis 34

Ärge hoidke pen-süstlit, nii et nõel on sellelt eemaldamata, sest see võib põhjustada infektsiooni. **Ärge** kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mõranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi. Küsimuste korral võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

1 Ravi päeva number	2 Kuupäev	3 Kellaeg	4 Pen-süstli sisu 300 RÜ/0,48 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken	
					6 Süstitava annus	7 8 Teiseks süstimiseks määratav annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	300 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus

Kasutusjuhend on viimati uuendatud: {KK.AAAA}.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ml süstelahus pen-süstlis alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või väärarenguga reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalgas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (*ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS*)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teile ravimi võtmise peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombembolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Pen-süstlit võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f pen-süstlit ravimi süstimiseks kasutada.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi kasutusjuhendis olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorra on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'i iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'i iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimit ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).

- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kolbampulli sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kuid 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid riknemise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kirjutage GONAL-f'i pen-süstlile esmase kasutamise kuupäev. Selleks otstarbeks lisatakse etikett kasutusjuhendiga.

- Avatuna tohib pen-süstlit säilitada temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.
- Ärge kasutage pen-süstlisse jäänud ravimit pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks mitmeannuselise kolbampulliga pen-süstel sisaldab 450 RÜ (33 mikrogrammi) alfafollitropiini 0,72 ml lahuses.
- Teised koostisosad on poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks ja süstevesi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval selge, värvitu süstevedelikuna pen-süstlis.
- Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 12 ühekordset nõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud { KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

GONAL-f 450 RÜ/0,72 ML PEN-SÜSTLIS

Süstelahus süstlis
Alfafollitropiin

Sisukord

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

1. samm. Tarvikute valmispanek

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

3. samm. Nõela kinnitamine

4. samm. Annuse valimine

5. samm. Annuse süstimine

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

7. samm. Pärast süstimist

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

- Enne GONAL-f'i pen-süstli kasutamist lugege läbi kasutusjuhend ja pakendi infoleht.
- Alati järgige kõiki kasutusjuhendis olevaid ja tervishoiutöötaja antud juhiseid, sest need võivad teie senisest kogemusest erineda. See teave aitab ennetada valesid ravivõtteid või süstlatorke või purunenud klaasiga vigastamise tagajärjel tekkida võivat infektsiooni.
- GONAL-f'i pen-süstel on ainult nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Kasutage GONAL-f'i pen-süstlit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda õigesti kasutama.
- Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitut GONAL-f'i pen-süstlit te ravikuuri lõpetamiseks vajate.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid on rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja näitavad alfafollitropiini annust. Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitu RÜ-d alfafollitropiini iga päev süstida.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid aitavad teid alljärgnevas.

- a. Valida teile määratud annus (joonis 1).



Joonis 1

- b. Veenduda, kas annus on täielikult süstitud (joonis 2).



Joonis 2

- c. Lugeda annust, mida on vaja süstida teise pen-süstliga (joonis 3).



Joonis 3

- Eemaldage nõel pen-süstli küljest kohe pärast iga süstet.

Ärge korduskasutage nõelu.

Ärge jagage pen-süstlit ja/või nõelu teiste inimestega.

Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mōranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi.

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

Ravipäeviku leiata viimasel lehel. Märkige ravipäevikusse süstitud kogus.

Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.

- Märkige üles ravipäeva number (1. veerg), süste kuupäev (2. veerg), kellaaeg (3. veerg) ja pen-süstli maht (4. veerg).
- Märkige üles määratud annus (5. veerg).
- Enne süstimist kontrollige, kas valisite õige annuse (6. veerg).
- Pärast süstet lugege **annusenäidiku aknas** olevat numbrit.
- Kontrollige, kas olete süstinud kogu annuse (7. veerg) või märkige üles **annusenäidiku aknas** olev number, kui see ei ole „0“ (8. veerg).
- Vajadusel kasutage ka teist pen-süstlit, valides allesjäänud annuse, mis on märgitud jaotisesse „Teiseks süstimiseks määratav annus“ (8. veerg).
- Märkige allesjäänud annus järgmisel real toodud jaotisesse „**Süstitav annus**“ (6. veerg).

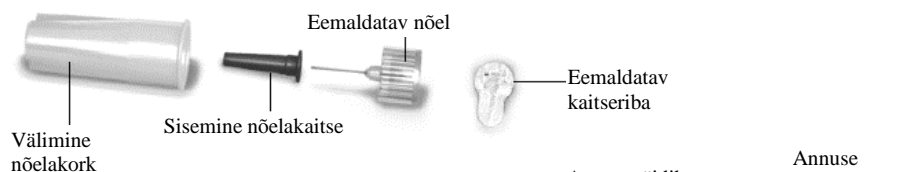
Ravipäeviku kasutamine iga päev tehtava(te) süste(te) registreerimiseks võimaldab teil kontrollida, kas saite iga päev kogu teile määratud annuse.

Ravipäeviku näidis.

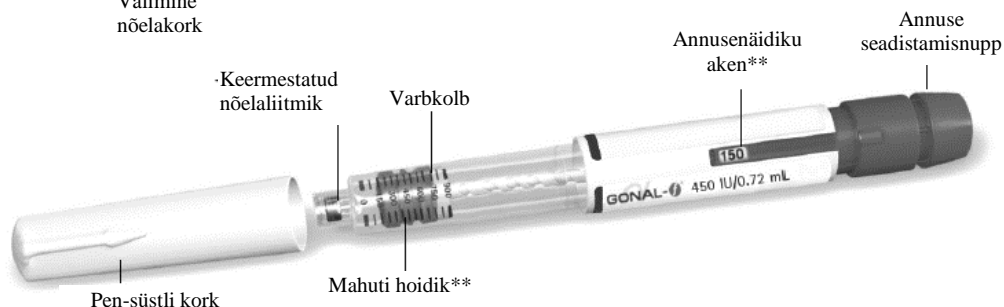
1 Ravipäeva number	2 Kuupäev	3 Kellaaeg	4 Pen-süstli sisu 450 RÜ/0,72 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken		
					Süstitav annus	Teiseks süstimiseks määratav annus	
#1	10/06	07:00	450 RÜ	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#2	11/06	07:00	450 RÜ	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#3	12/06/	07:00	450 RÜ	175	175	<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input checked="" type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus: 75
#3	12/06	07:00	450 RÜ	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

Nõel*:



Pen-süstel:



* Ainult illustreerival eesmärgil.

** **Annusenäidiku aknas** ja mahuti hoidikul olevad numbrid tähistavad ravimi kogust rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

1. samm. Tarvikute valmispanek

1.1 Enne kasutamist laske pen-süstliil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Ärge kasutage pen-süstli soojendamiseks mikrolaineahju ega mingit küttekeha.

1.2 Valmistage ette puhas ala tasasel hästivalgustatud pinnal, nt laual või tööpinnal.

1.3 Lisaks vajate järgmist (ei ole pakendis):

- alkoholiga niisutatud vatitupsud ja teravate esemete konteiner (joonis 4).

1.4 Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage korralikult (joonis 5).

1.5 Võtke käega GONAL-f'i pen-süstel pakendist välja.

Ärge kasutage mingeid tööriistu, sest need võivad pen-süstlit kahjustada.

1.6 Kontrollige, kas pen-süstliil on tekst „GONAL-f“.

1.7 Kontrollige pen-süstli sildil olevat kõlblikkusaega (joonis 6).

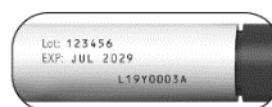
Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui selle kõlblikkusaeg on läbi või kui sildil ei ole teksti „GONAL-f“.



Joonis 4



Joonis 5



Joonis 6

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

2.1 Tõmmake ära pen-süstli kork (joonis 7).

2.2 Kontrollige, kas ravim on selge ja värvitu ega sisalda tahkeid osakesi.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui ravim on värvi muutnud või hägune, sest see võib põhjustada infektsiooni.

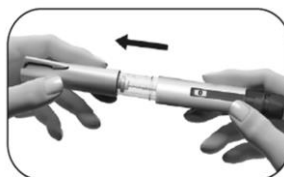
2.3 Kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatud näit on „0“ (joonis 8).

Valige süstekoht.

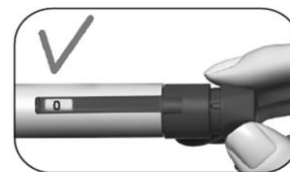
2.4 Tervishoiutöötaja peab teile näitama, kus asuvad kõhupiirkonnas süstekohad (joonis 9). Nahaärrituse minimeerimiseks valige iga päev uus süstekoht.

2.5 Puhastage süstekoha nahk, kasutades selleks alkoholilis niisutatud vatitupsu.

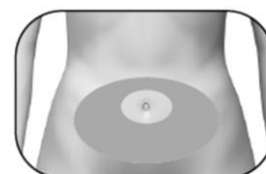
Ärge puhastatud nahka puudutage ega katke.



Joonis 7



Joonis 8



Joonis 9

3. samm. Kinnitage nõel.

Oluline! Kasutage iga süste puhul kindlasti uut nõela. Nõelte korduskasutamine võib põhjustada infektsiooni.

3.1 Võtke uus nõel. Kasutage vaid kaasasolevaid

ühelikordseid nõelu.

- 3.2 Kontrollige, et välimine nõelakork ei oleks kahjustatud.
- 3.3 Hoidke välimisest nõelakorgist tugevasti kinni.
- 3.4 Veenduge, et välimise nõelakorgi eemaldatav kaitseriba ei oleks kahjustatud ega lahti ja kõlblikkusaeg ei oleks läbi (joonis 10).
- 3.5 Tõmmake eemaldatav kaitseriba ära (joonis 11).



Joonis 10



Joonis 11

Ärge kasutage nõela, kui see on kahjustatud, selle kõlblikkusaeg on läbi või kui välimine nõelakork või eemaldatav kaitseriba on kahjustatud või lahti. Nõelad, mille kõlblikkusaeg on läbi või eemaldatav kaitseriba või välimine nõelakork on kahjustatud, võivad põhjustada infektsiooni. Visake need teravate esemete konteinerisse ja võtke uus nõel.

- 3.6 Keerake välimine nõelakork GONAL-f'i pen-süstli keermestatud otsa, kuni tunnete kerget vastupanu (joonis 12).



Joonis 12

Ärge kinnitage nõela liiga tugevasti, pärast süstimist võib selle eemaldamine olla raskendatud.

- 3.7 Eemaldage välimine nõelakate ettevaatlikult tõmmates (joonis 13).



Joonis 13

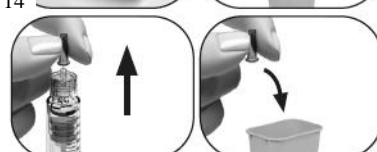
- 3.8 Pange see edasiseks kasutamiseks kõrvale (joonis 14).



Joonis 14

Ärge visake välimist nõelakorki ära, sest nõela eemaldamisel pen-süstli küljest kaitseb see nõelatorke vigastuse ja infektsiooni eest.

- 3.9 Hoidke GONAL-f'i pen-süstlit nõel ülespidi (joonis 15).



Joonis 15

- 3.10 Eemaldage ettevaatlikult roheline sisemine nõelakaitse ja visake see ära (joonis 16).

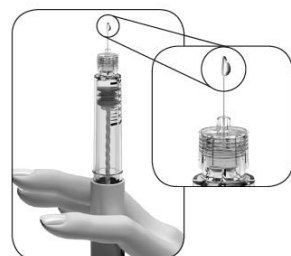


Joonis 16

Ärge pange korki tagasi nõelale, millelt ei ole rohelist sisemist nõelakaitset eemaldatud, sest selle tagajärjel võite saada nõelatorke ja infektsiooni.

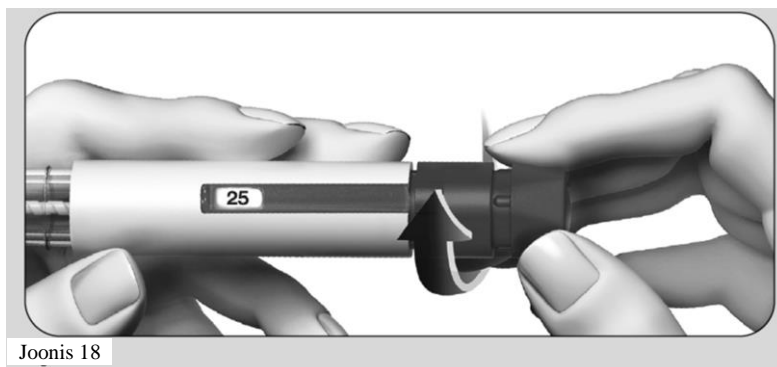
- 3.11 Uurige hoolikalt nõela otsa, kas seal leidub väikeseid vedelikutilku.

Kui...	siis...
kasutate uut pen-süstlit,	kontrollige, kas nõela otsas on väikeseid vedelikutilku (joonis 17). <ul style="list-style-type: none">Kui näete väikeseid vedelikutilku, jätkake 4. sammuga „Annuse valimine“.Kui te ei näe ühtegi väikest tilka nõela otsas või selle lähedal, peate süsteemist õhu eemaldamiseks jätkama järgmisel lehel olevate sammudega.
kasutate pen-süstlit mitmendat korda,	Ei ole vaja tilkade olemasolu kontrollida. Jätkake kohe 4. sammuga „Annuse valimine“ .

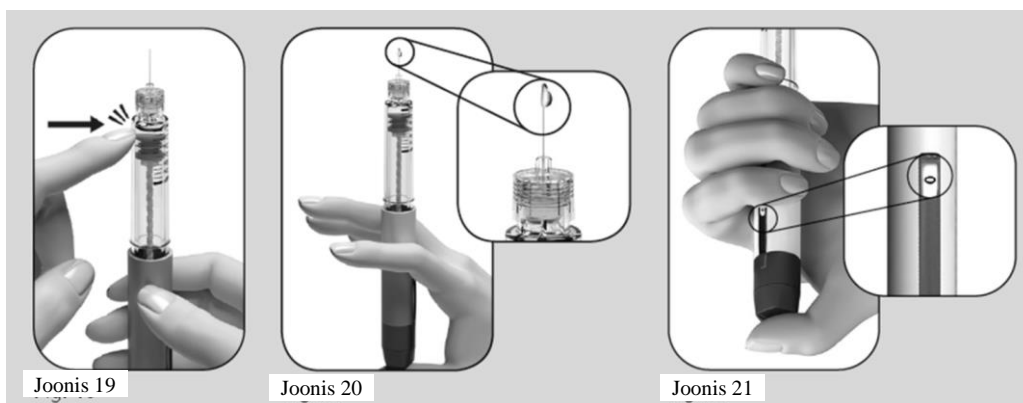


Joonis 17

Kui te ei näe uue pen-süstli esimesel kasutuskorral nõela otsas väikeseid vedelikutilku:



1. Keerake annuse seadistamisnupp ettevaatlikult edasi, kuni **annusenäidiku aknas on näha „25“** (joonis 18).
 - Kui olete sellest asendist möödunud, keerake annuse seadistamisnupp lihtsalt tagasi näidule „25“.



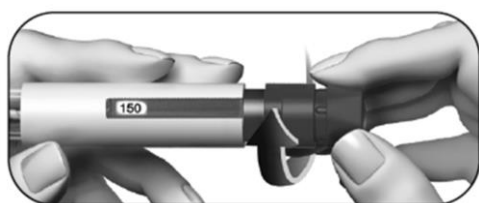
2. Hoidke pen-süstlit nõel ülespidi.
3. Koputage õrnalt mahuti hoidikut (joonis 19).
4. Vajutage annuse seadistamisnupp aeglaselt **nii kaugelt kui võimalik**. Nõela otsa ilmub väike vedelikutilk (joonis 20).
5. Kontrollige, et **annusenäidiku akna** näit oleks „0“ (joonis 21).
6. Jätkake **4. sammuga „Annuse valimine“**.

Kui väikest vedelikutilka ei ilmu, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

4. samm. Annuse valimine

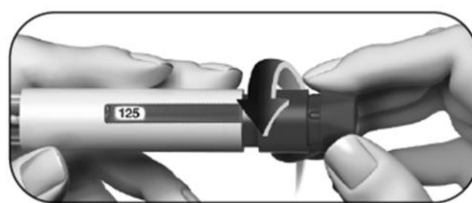
Märkus. Pen-süstel sisaldab 450 RÜ alfafollitropiini. 450 RÜ pen-süstli maksimaalne seadistatav üksikannus on 450 RÜ. Väikseim võimalik seadistatav üksikannus on 12,5 RÜ ja annust saab suurendada 12,5 RÜ kaupa.

- 4.1 Keerake annuse seadistamisnupp, kuni näete annusenäidiku aknas vajalikku annust.
 - Näide. Kui soovitatav annus on 150 RÜ, kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatakse näit „150“ (joonis 22). Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.



Joonis 22

- Annuse suurendamiseks keerake annuse seadistamisnappu **edasi** (joonis 22).



Joonis 23

- Kui te keerasite annuse seadistamisnappu rohkem kui soovitud annuseni, saate seda **tagasi** keerata (joonis 23).

4.2. Enne järgmise sammuga jätkamist kontrollige, et **annusenäidiku aknas** oleks näha teile määratud koguanus.

5. samm. Annuse süstimine

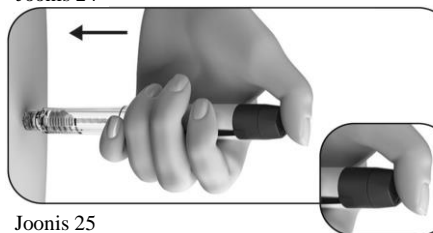
Oluline! Süstige annus nii, nagu tervishoiutöötaja teile õpetas.

5.1 Sisestage nõel aeglaselt üleni naha sisse (joonis 24).



Joonis 24

5.2 Asetage põial annuse seadistamisnupu keskele. **Suruge seadistamisnapp aeglaselt nii kaugele kui võimalik** ja hoidke seda all kuni süstimise lõpuni (joonis 25).



Joonis 25

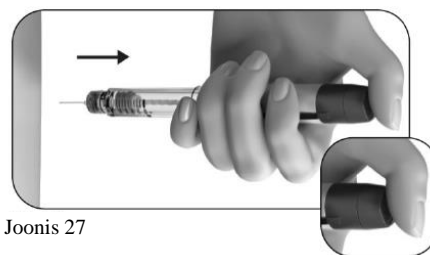
Märkus. Mida suurem annus, seda kauem läheb süstimiseks aega.

5.3 Enne nõela eemaldamist nahast hoidke seadistamisnappu all vähemalt 5 sekundit (joonis 26).

- **Annusenäidiku aknas** kuvatav annuse number läheb tagasi nulli.
- Pärast vähemalt 5 sekundi möödumist tõmmake nõel nahast välja **annuse seadistamisnappu endiselt all hoides** (joonis 27).
- Kui nõel on nahast välja tõmmatud, vabastage annuse seadistamisnapp.



Joonis 26



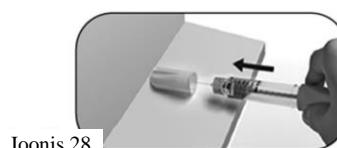
Joonis 27

Ärge vabastage annuse seadistamisnappu enne nõela väljatõmbamist nahast.

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

6.1 Asetage välimine nõelakork tasasele pinnale.

6.2 Hoidke ühe käega GONAL-f'i pen-süstlit ja katke nõel välimise nõelakorgiga (joonis 28).



Joonis 28

- 6.3 Suruge kaetud nõela vastu kindlat pinda, kuni kuulete klõpsu (joonis 29).
- 6.4 Seejärel haarake välimisest nõelakorgist ning keerake nõel lahti, keerates seda vastassuunas (joonis 30).
- 6.5 Kasutatud nõel visake ohutult ära teravate esemete konteinerisse (joonis 31). Nõelatorke vigastuse vältimiseks käsitsege nõela ettevaatlikult.



Joonis 29



Joonis 30



Joonis 31

Ärge ühtegi kasutatud nõela korduskasutage ega jagage neid teistega.

7. samm. Pärast süstimist

- 7.1 Kontrollige, kas kogu annus on süstitud.
- Kontrollige, kas annusenäidiku aknas on näit „0” (joonis 32).
- Kui annusenäidiku aknas kuvatakse „0“, on kogu annus süstitud.
- Kui annusenäidiku aknas kuvatud number on **suurem kui „0”**, on GONAL-f pen-süstel tühi. Te ei ole saanud kogu määratud annust ja peate jätkama sammuga 7.2 allpool.



Joonis 32

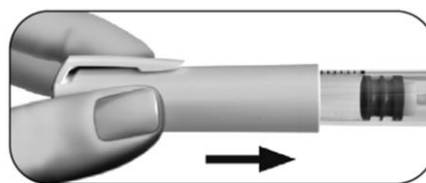
- 7.2 Viige osaline süstimine lõpule (ainult vajadusel).
- **Annusenäidiku aknas** olev number näitab puudu jäävat annust, mille peate uue pen-süstliga süstima. Näites on puudujääv annus 50 RÜ-d (joonis 33).
- Annuse süstimise lõpetamiseks uue pen-süstliga korrake 1. kuni 8. sammu.



Joonis 33

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

- 8.1 Infektsiooni vältimiseks pange pen-süstlile kork tagasi peale (joonis 34).
- 8.2 Hoidke pen-süstlit suletud korgiga, turvalises kohas ja nagu on juhendatud pakendi infolehes.
- 8.3 Kui pen-süstel on tühi, küsige tervishoiutöötajalt, kuidas seda hävitada.



Joonis 34

Ärge hoidke pen-süstlit, nii et nõel on sellelt eemaldamata, sest see võib põhjustada infektsiooni. **Ärge** kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mõranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi. Küsimuste korral võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

1 Ravi päeva number	2 Kuupäev	3 Kellaeg	4 Pen-süstli sisu 450 RÜ/0.72 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken	
					6 Süstitava annus	7 8 Teiseks süstimiseks määratav annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	450 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus

Kasutusjuhend on viimati uuendatud: {KK.AAAA}.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ml süstelahus pen-süstlis alfafollitropiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist
3. Kuidas GONAL-f'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas GONAL-f'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on GONAL-f ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on GONAL-f

GONAL-f sisaldab ravimit nimega alfafollitropiin. Alfafollitropiin on teatud tüüpi folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), mis kuulub gonadotropiinideks nimetatavate hormoonide hulka. Gonadotropiinid on seotud paljunemise ja viljakusega.

Milleks GONAL-f'i kasutatakse

Täiskasvanud naistel kasutatakse GONAL-f'i:

- munaraku vabastamiseks munasarjast (ovulatsioon) naistel, kellel ovulatsiooni ei toimu ja kellel ravim nimega klomifeentsitraat ei toiminud.
- koos teise ravimiga alfalutropiin (luteiniseeriv hormoon ehk LH), et aidata vabastada munarakku munasarjast (ovulatsioon) naistel, kelle organism toodab väga vähe gonadotropiine (FSH ja LH).
- mitmete folliikulite (igaühes on munarakk) tekitamiseks naistel, kellele teostatakse kunstlikku viljastamist (protseduuri, mis aitab rasestuda), nagu *in vitro* viljastamine, gameetide ülekannet munajuhadesse või sügootide ülekannet munajuhadesse.

Täiskasvanud meestel kasutatakse GONAL-f'i:

- koos ravimiga inimese kooriongonadotropiin (hCG), et stimuleerida sperma produktsiooni meestel, kelle viljatuse põhjuseks on teatud hormoonide liiga madal tase.

2. Mida on vaja teada enne GONAL-f'i kasutamist

Enne ravi alustamist tuleb viljakushäirete ravis kogenud arstil uurida teie ja teie partneri viljakust.

GONAL-f'i ei tohi kasutada

- kui olete folliikuleid stimuleeriva hormooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie hüpotaalamuses või ajuripatsis (mõlemad on ajuosad) on kasvaja.
- kui olete **naine**:
 - kellel on suured munasarjad või teadmata päritoluga vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid).
 - kellel on seletamatu tupeverejooks.
 - kellel on munasarjade-, emaka- või rinnavähk.
 - kui teil on seisund, mis tavaliselt muudab normaalraseduse võimatuks, nt munasarjade funktsioonihäire (varane menopaus) või vääramisega reproduktiivorganid.
- kui olete **mees**:
 - kellel on ravimatu munandite kahjustus.

Kui mõni ülaltoodud väidetest teie puhul kehtib, ärge GONAL-f'i kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne GONAL-f'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Porfüüria

Kui teil või mõnel teie pereliikmel on porfüüria (võimetus vähendada porfüriinide sisaldust, mis võib kanduda vanematelt lastele), rääkige sellest enne ravi alustamist oma arstile.

Pöörduge oma arsti poole otsekohe, kui

- teie nahk muutub õrnaks ja sellele tekivad kergesti villid, eriti naha korral, mis on sageli olnud päikese käes, ja/või
- teil on valu kõhus, käes või jalas.

Ülalmainitud juhtudel võib arst soovitada teile ravi lõpetamist.

Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)

Kui te olete naine, suurendab see ravim võimalust, et teil tekib OHSS. See juhtub, kui folliikulid küpsevad liialt ning muutuvad suurteks tsüstideks. Kui teil tekib valu alakõhus, võtate kaalus ruttu juurde, teil tekib iiveldus või oksendamine, kui teil on hingamisraskused, võtke kohe ühendust oma arstiga, kes võib soovitada teile ravimi võtmise peatada (vt lõik 4).

Kui teil ovulatsiooni ei toimu ja kui peate kinni soovitatavast annusest ja manustamisskeemist, on OHSS tekkimine vähem tõenäoline. GONAL-f-ravi põhjustab harva rasket OHSS-i, kui ei manustata ravimit, mida kasutatakse folliikulite lõplikuks küpsemiseks (inimese kooriongonadotropiin, hCG). Kui teil tekib OHSS, ei pruugi arst teie sellesse ravitsükklisse hCG-d lisada ning teil võidakse paluda vähemalt nelja päeva jooksul hoiduda sugulisest vahekorra või kasutada barjäärimeetodil põhinevaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mitmikrasedus

GONAL-f'i kasutamisel on teil loomuliku viljastumisega võrreldes suurem risk rasestuda korraga rohkem kui ühe lootega (mitmikrasedus, enamasti kaksikud). Mitmikrasedusega võivad teil ja teie lastel tekkida tüsistused. Mitmikraseduse tekkeriski saab vähendada, kui võtta GONAL-f'i õigeid annuseid õigel ajal. Kunstliku viljastamise korral on mitmikraseduste tekkerisk seotud teie vanuse, viljastatud munarakkude või teile siirdatud embrüote kvaliteedi ja arvuga.

Raseduse katkemine

Kui teile tehakse kunstlikku viljastamist või munasarjade stimuleerimist, et see toodaks munarakke, on teil raseduse katkemise oht suurem kui keskmisel naisel.

Vere hüübimise häired (trombembolia)

Kui teil on varem või hiljuti tekkinud verehüübed jalas või kopsus või kui teil on olnud südameinfarkt või insult või kui neid on esinenud teie perekonnas, võib teil olla suurem risk nende seisundite tekkimiseks või süvenemiseks GONAL-f'iga ravi foonil.

Mehed, kelle veres on liiga kõrge FSH tase

Kui te olete mees, võib liiga kõrge FSH tase tähendada munandite kahjustust. GONAL-f sellise probleemi puhul tavaliselt ei toimi.

Kui arst otsustab teie puhul GONAL-f'iga ravi proovida, on ravi jälgimiseks vaja 4 kuni 6 kuud pärast ravi alustamist anda spermaproov.

Lapsed ja noorukid

GONAL-f ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja GONAL-f

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Kui te kasutate GONAL-f'i koos muude ovulatsiooni stimuleerivate ravimitega (nt hCG või klomifeentsitraat), võib see suurendada folliikulite reaktsiooni.
- Kui te kasutate GONAL-f'i samaaegselt gonadotropiine vabastava hormooni (GnRH) agonistide või antagonistidega (need ravimid vähendavad teie suguhormoonide taset ning teil ei toimu enam ovulatsiooni), võib teil folliikulite tootmiseks vaja minna GONAL-f'i suuremat annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, või toidate last rinnaga, ärge kasutage GONAL-f'i.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

GONAL-f sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas GONAL-f'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi kasutamine

- GONAL-f on mõeldud manustamiseks süstena kohe naha alla (subkutaanselt). Pen-süstlit võib kasutada mitmete süstimiste jaoks.
- Esimene GONAL-f'i süstimine tuleb teostada otsese meditsiinilise järelevalve tingimustes.
- Arst või õde näitab teile, kuidas GONAL-f pen-süstlit ravimi süstimiseks kasutada.
- Kui te manustate GONAL-f'i ise, lugege hoolikalt läbi kasutusjuhendis olevad juhised ning järgige neid.

Kui palju kasutada

Arst otsustab, kui palju ja kui sageli te ravimit manustate. Allpool kirjeldatud annused on esitatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Naised

Kui teil ei toimu ovulatsiooni või kui teil puudub menstruatsioon või see on ebaregulaarne.

- GONAL-f'i manustatakse tavaliselt iga päev.
- Kui teie menstruatsioon on ebaregulaarne, alustage GONAL-f'i manustamist menstruaaltsükli esimese 7 päeva jooksul. Kui teil menstruatsioon puudub, võite ravimi kasutamist alustada teile sobival päeval.
- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt.
- GONAL-f'i ööpäevane annus ei tohi olla suurem kui 225 RÜ.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda.

Kui arst ei tähelda soovitud ravivastust, tuleb hinnata selle ravikuuri jätkamist GONAL-f'iga ja ravi, lähtudes standardsest kliinilisest praktikast.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on leitud hormoonide FSH ja LH väga madal tase

- GONAL-f'i tavaline algannus on 75...150 RÜ koos 75 RÜ alfalutropiiniga.
- Neid kahte ravimit kasutate te iga päev kuni viis nädalat.
- GONAL-f'i annust võidakse suurendada iga 7 või 14 päeva järel 37,5...75 RÜ kaupa, kuni tekib soovitud tulemus.
- Kui teil tekib soovitud ravivastus, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i ja alfalutropiini viimast süstimist ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Parim aeg vahekorraks on hCG süstimise päev ja päev pärast seda. Alternatiivina võib kasutada emakasisest viljastamist või muud kunstliku viljastamise meditsiinilist protseduuri, lähtuvalt teie arsti hinnangust.

Kui arst ei tähelda ravivastust 5 nädala möödudes, tuleb ravikuur GONAL-f'i iga peatada. Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast suuremas algannuses.

Kui teie organism reageerib liiga tugevasti, teie ravikuur GONAL-f'i iga peatatakse ning hCG-d teile ei manustata (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). Järgmise ravikuuri puhul annab arst teile GONAL-f'i varasemast väiksemas annuses.

Kui teil on vaja enne kunstlikku viljastamist mitme munaraku valmimist

- GONAL-f'i algannus kohandatakse tavaliselt igale patsiendile individuaalselt ja seda võib teha astmeliselt, kuid annus ei tohi ületada 450 RÜ ööpäevas.
- Ravi jätkub, kuni munarakud on soovitud faasi arenenud. Teie arst kontrollib selle toimumist vereanalüüside ja/või ultraheliaparaadi abil.
- Kui teie munarakud on valmis, manustatakse teile 24...48 tundi pärast GONAL-f'i viimast süstimit ühekordse süstena 250 mikrogrammi rekombinantset hCG-d (r-hCG, hCG, mis on laboris loodud spetsiaalse rekombinantse DNA tehnoloogia abil) või 5000...10 000 RÜ hCG-d. Sel moel on munarakud valmis väljavõtmiseks.

Mehed

- GONAL-f'i tavaline annus on 150 RÜ koos hCG-ga.
- Neid kahte ravimit kasutate kolm korda nädalas vähemalt 4 kuu vältel.
- Kui teil ei ole 4 kuu pärast ravivastust tekkinud, võib arst soovitada teil nende kahe ravimi kasutamist jätkata vähemalt 18 kuud.

Kui te kasutate GONAL-f'i rohkem, kui ette nähtud

GONAL-f'i liigsel manustamisel ilmnevad toimed ei ole teada. Eeldatavasti võib tekkida munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS) - seda sündroomi on kirjeldatud lõigus 4. Siiski tekib OHSS vaid juhul, kui manustatud on ka hCG'd sisaldavat ravimit (vt lõik 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“).

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada

Kui te unustate GONAL-f'i kasutada, ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke oma arstiga ühendust niipea, kui unustamist märkate.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed naistel

- Alakõhuvalu koos iivelduse või oksendamisega võib olla munasarjade hüperstimulatsiooni (OHSS) tunnuseks. See võib tähendada, et munasarjad on ravile liiga aktiivselt reageerinud ning et munasarjades on tekkinud suured tsüstid (vt ka lõigust 2 „Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom (OHSS)“). See kõrvaltoime tekib sageli (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st).
- OHSS võib esineda raskekujuliselt, mis tähendab, et munasarjad suurenevad, uriini tekkimine väheneb, tekib kaalutõus, hingamisraskus ja/või vedeliku võimalik kogunemine kõhu- või rindkereõõnde. See kõrvaltoime tekib aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).
- Harva võivad tekkida sellised OHSS'i tüsistused nagu munasarjade keerduvus või verehüübed (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st).

- Väga harva võib esineda mõnikord OHSS-st sõltumatuid vere hüübimisega seotud tõsiseid tüsistusi (trombembooliat) (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st). See võib põhjustada valu rindkeres, õhupuudust, insulti või südameinfarkti (vt ka lõigust 2 „Vere hüübimise häired“).

Tõsised kõrvaltoimed meestel ja naistel

- Allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näoturse koos hingamisraskusega, võivad mõnikord olla tõsised. See kõrvaltoime esineb väga harva (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st).

Kui täheldate ülalmainitud kõrvaltoimeid, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kes võib teile soovitada GONAL-f'i manustamise lõpetamist.

Muud kõrvaltoimed naistel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Vedelikukotikesed munasarjades (munasarjatsüstid)
- Peavalu
- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Kõhuvalu
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid ja kõhugaasid

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid, nt lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Muud kõrvaltoimed meestel

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- Paiksed reaktsioonid süstekohal nagu valu, punetus, verevalumid, turse ja/või ärritus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Veenide turse munandite kohal ja taga (varikotseele)
- Rindade arenemine, akne või kaalutõus

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Tekkida võivad allergilised reaktsioonid nagu lööve, nahapunetus, nõgestõbi, näo turse koos hingamisraskusega. Mõnikord võivad need reaktsioonid olla tõsised.
- Astma võib süveneda.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas GONAL-f'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud kolbampulli sildil või karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne avamist ja kõlblikkusaja kestel võib ravimit hoida üks kord kuni 3-kuulise perioodi jooksul temperatuuril kuni 25 °C, kuid 3 kuu möödumisel tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage GONAL-f'i, kui täheldate nähtavaid riknemise märke, kui vedelik sisaldab osakesi või ei ole selge.

Kirjutage GONAL-f'i pen-süstlile esmase kasutamise kuupäev. Selleks otstarbeks lisatakse etikett kasutusjuhendiga.

- Avatuna tohib pen-süstlit säilitada temperatuuril 2 °C...25 °C maksimaalselt 28 päeva.
- Ärge kasutage pen-süstlisse jäänud ravimit pärast 28 päeva möödumist.

Ravi lõpus tuleb kogu kasutamata lahus ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida GONAL-f sisaldab

- Toimeaine on alfafollitropiin.
- Üks mitmeannuselise kolbampulliga pen-süstel sisaldab 900 RÜ (66 mikrogrammi) alfafollitropiini 1,44 ml lahuses.
- Teised koostisosad on poloksameer 188, sahharoos, metioniin, naatriumdivesinikfosfaat (monohüdraadina), dinaatriumfosfaat (dihüdraadina), m-kresool ning lisaks ka kontsentreeritud fosforhape ja naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks ja süstevesi.

Kuidas GONAL-f välja näeb ja pakendi sisu

- GONAL-f on saadaval selge, värvitu süstevedelikuna pen-süstlis.
- Ühes pakendis on 1 pen-süstel ja 20 ühekordset nõela.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud { KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend

GONAL-f 900 RÜ/1,44 ML PEN-SÜSTLIS

Süstelahus süstlis
Alfafollitropiin

Sisukord

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

- 1. samm.** Tarvikute valmispanek
 - 2. samm.** Süstimiseks ettevalmistumine
 - 3. samm.** Nõela kinnitamine
 - 4. samm.** Annuse valimine
 - 5. samm.** Annuse süstimine
 - 6. samm.** Nõela eemaldamine pärast iga süstimist
 - 7. samm.** Pärast süstimist
 - 8. samm.** GONAL-f'i pen-süstli säilitamine
- GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

Oluline teave GONAL-f'i pen-süstli kohta

- Enne GONAL-f'i pen-süstli kasutamist lugege läbi kasutusjuhend ja pakendi infoleht.
- Alati järgige kõiki kasutusjuhendis olevaid ja tervishoiutöötaja antud juhiseid, sest need võivad teie senisest kogemusest erineda. See teave aitab ennetada valesid ravivõtteid või süstlatorke või purunenud klaasiga vigastamise tagajärjel tekkida võivat infektsiooni.
- GONAL-f'i pen-süstel on ainult nahaaluseks (subkutaanseks) süstimiseks.
- Kasutage GONAL-f'i pen-süstlit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda õigesti kasutama.
- Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitut GONAL-f'i pen-süstlit te ravikuuri lõpetamiseks vajate.
- Süstige ennast iga päev samal kellaajal.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid on rahvusvahelistes ühikutes (RÜ) ja näitavad alfafollitropiini annust. Tervishoiutöötaja ütleb teile, mitu RÜ-d alfafollitropiini iga päev süstida.
- **Annusenäidiku aknas** olevad numbrid aitavad teid alljärgnevas.

- a. Valida teile määratud annus (joonis 1).



Joonis 1

- b. Veenduda, kas annus on täielikult süstitud (joonis 2).



Joonis 2

- c. Lugeda annust, mida on vaja süstida teise pen-süstliga (joonis 3).



Joonis 3

- Eemaldage nõel pen-süstli küljest kohe pärast iga süstet.

Ärge korduskasutage nõelu.

Ärge jagage pen-süstlit ja/või nõelu teiste inimestega.

Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mōranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi.

Kuidas GONAL-f'i pen-süstli ravipäevikut kasutada

Ravipäeviku leiata viimasel lehel. Märkige ravipäevikusse süstitud kogus.

Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.

- Märkige üles ravipäeva number (1. veerg), süste kuupäev (2. veerg), kellaaeg (3. veerg) ja pen-süstli maht (4. veerg).
- Märkige üles määratud annus (5. veerg).
- Enne süstimist kontrollige, kas valisite õige annuse (6. veerg).
- Pärast süstet lugege **annusenäidiku aknas** olevat numbrit.
- Kontrollige, kas olete süstinud kogu annuse (7. veerg) või märkige üles **annusenäidiku aknas** olev number, kui see ei ole „0“ (8. veerg).
- Vajadusel kasutage ka teist pen-süstlit, valides allesjäänud annuse, mis on märgitud jaotisesse „Teiseks süstimiseks määratav annus“ (8. veerg).
- Märkige allesjäänud annus järgmisel real toodud jaotisesse „Süstitav annus“ (6. veerg).

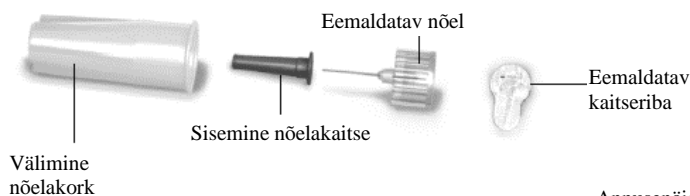
Ravipäeviku kasutamine iga päev tehtava(te) süste(te) registreerimiseks võimaldab teil kontrollida, kas saite iga päev kogu teile määratud annuse.

Ravipäeviku näidis.

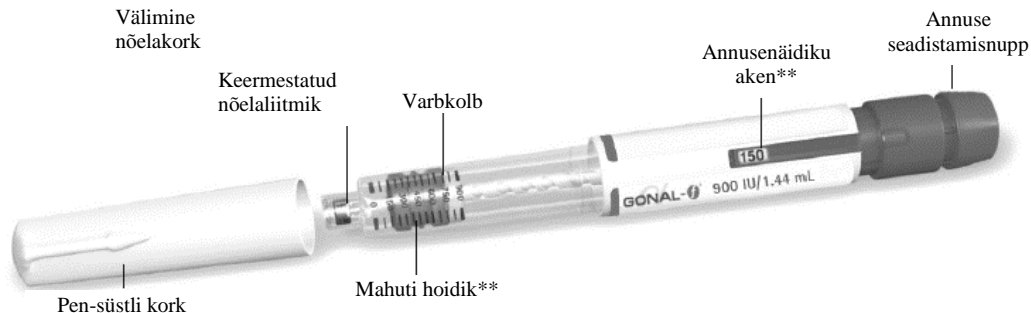
1 Ravipäeva number	2 Kuupäev	3 Kellaaeg	4 Pen-süstli sisu 900 RÜ/1,44 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken		
					Süstitav annus	Teiseks süstimiseks määratav annus	
#1	10/06	07:00	900 RÜ	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#2	11/06	07:00	900 RÜ	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....
#3	12/06/	07:00	900 RÜ	350	350	<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input checked="" type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus: 150 .
#3	12/06	07:00	900 RÜ	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtke uus pen-süstel ja süstige järgmine annus.....

GONAL-f'i pen-süstli tutvustus

Nõel*:



Pen-süstel:



* Ainult illustreerival eesmärgil.

** **Annusenäidiku aknas** ja mahuti hoidikul olevad numbrid tähistavad ravimi kogust rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

1. samm. Tarvikute valmispanek

1.1 Enne kasutamist laske pen-süstliil vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Ärge kasutage pen-süstli soojendamiseks mikrolaineahju ega mingit küttekeha.

1.2 Valmistage ette puhas ala tasasel hästivalgustatud pinnal, nt laual või tööpinnal.

1.3 Lisaks vajate järgmist (ei ole pakendis):

- alkoholiga niisutatud vatitupsud ja teravate esemete konteiner (joonis 4).

1.4 Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage korralikult (joonis 5).

1.5 Võtke käega GONAL-f'i pen-süstel pakendist välja.

Ärge kasutage mingeid tööriistu, sest need võivad pen-süstlit kahjustada.

1.6 Kontrollige, kas pen-süstliil on tekst „GONAL-f“.

1.7 Kontrollige pen-süstli sildil olevat kõlblikkusaega (joonis 6).

Ärge kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui selle kõlblikkusaeg on läbi või kui sildil ei ole teksti „GONAL-f“.



Joonis 4



Joonis 5



Joonis 6

2. samm. Süstimiseks ettevalmistumine

2.1 Tõmmake ära pen-süstli kork (joonis 7).

2.2 Kontrollige, kas ravim on selge ja värvitu ega sisalda tahkeid osakesi.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui ravim on värvi muutnud või hägune, sest see võib põhjustada infektsiooni.

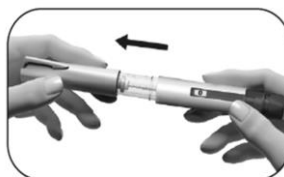
2.3 Kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatud näit on „0“ (joonis 8).

Valige süstekoht.

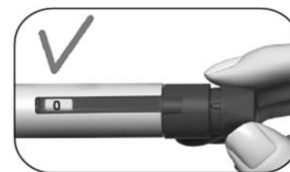
2.4 Tervishoiutöötaja peab teile näitama, kus asuvad kõhupiirkonnas süstekohad (joonis 9). Nahaärrituse minimeerimiseks valige iga päev uus süstekoht.

2.5 Puhastage süstekoha nahk, kasutades selleks alkoholilis niisutatud vatitupsu.

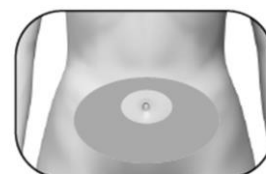
Ärge puhastatud nahka puudutage ega katke.



Joonis 7



Joonis 8



Joonis 9

3. samm. Kinnitage nõel.

Oluline! Kasutage iga süste puhul kindlasti uut nõela. Nõelte korduskasutamine võib põhjustada infektsiooni.

3.1 Võtke uus nõel. Kasutage vaid kaasasolevaid

ühikordseid nõelu.

- 3.2 Kontrollige, et välimine nõelakork ei oleks kahjustatud.
- 3.3 Hoidke välimisest nõelakorgist tugevasti kinni.
- 3.4 Veenduge, et välimise nõelakorgi eemaldatav kaitseriba ei oleks kahjustatud ega lahti ja kõlblikkusaeg ei oleks läbi (joonis 10).
- 3.5 Tõmmake eemaldatav kaitseriba ära (joonis 11).



Joonis 10



Joonis 11

Ärge kasutage nõela, kui see on kahjustatud, selle kõlblikkusaeg on läbi või kui välimine nõelakork või eemaldatav kaitseriba on kahjustatud või lahti. Nõelad, mille kõlblikkusaeg on läbi või eemaldatav kaitseriba või välimine nõelakork on kahjustatud, võivad põhjustada infektsiooni. Visake need teravate esemete konteinerisse ja võtke uus nõel.

- 3.6 Keerake välimine nõelakork GONAL-f'i pen-süstli keermestatud otsa, kuni tunnete kerget vastupanu (joonis 12).



Joonis 12

Ärge kinnitage nõela liiga tugevasti, pärast süstimist võib selle eemaldamine olla raskendatud.

- 3.7 Eemaldage välimine nõelakate ettevaatlikult tõmmates (joonis 13).



Joonis 13

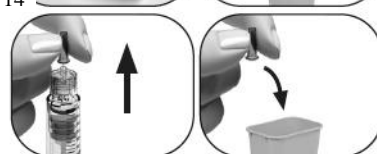
- 3.8 Pange see edasiseks kasutamiseks kõrvale (joonis 14).



Joonis 14

Ärge visake välimist nõelakorki ära, sest nõela eemaldamisel pen-süstli küljest kaitseb see nõelatorke vigastuse ja infektsiooni eest.

- 3.9 Hoidke GONAL-f'i pen-süstlit nõel ülespidi (joonis 15).



Joonis 15

- 3.10 Eemaldage ettevaatlikult roheline sisemine nõelakaitse ja visake see ära (joonis 16).

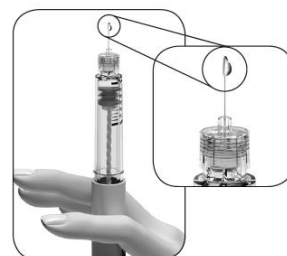


Joonis 16

Ärge pange korki tagasi nõelale, millelt ei ole rohelist sisemist nõelakaitset eemaldatud, sest selle tagajärjel võite saada nõelatorke ja infektsiooni.

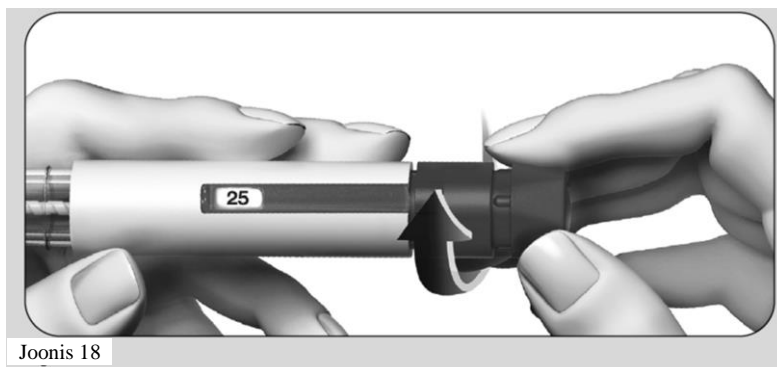
- 3.11 Uurige hoolikalt nõela otsa, kas seal leidub väikeseid vedelikutilku.

Kui...	siis...
kasutate uut pen-süstlit,	kontrollige, kas nõela otsas on väikeseid vedelikutilku (joonis 17). <ul style="list-style-type: none"> Kui näete väikeseid vedelikutilku, jätkake 4. sammuga „Annuse valimine“. Kui te ei näe ühtegi väikest tilka nõela otsas või selle lähedal, peate süsteemist õhu eemaldamiseks jätkama järgmisel lehel olevate sammudega.
kasutate pen-süstlit mitmendat korda,	Ei ole vaja tilkade olemasolu kontrollida. Jätkake kohe 4. sammuga „Annuse valimine“ .

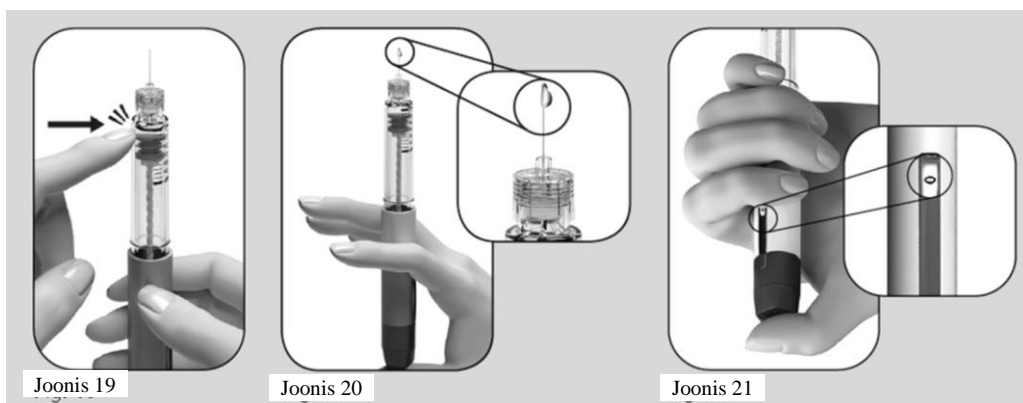


Joonis 17

Kui te ei näe uue pen-süstli esimesel kasutuskorral nõela otsas väikeseid vedelikutilku:



1. Keerake annuse seadistamisnupp ettevaatlikult edasi, kuni **annusenäidiku aknas on näha „25“** (joonis 18).
 - Kui olete sellest asendist möödunud, keerake annuse seadistamisnupp lihtsalt tagasi näidule „25“.



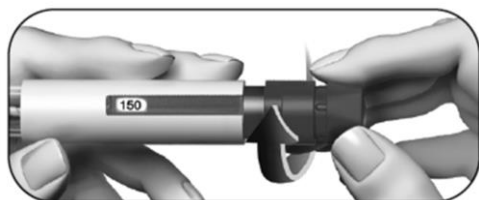
2. Hoidke pen-süstlit nõel ülespidi.
3. Koputage õrnalt mahuti hoidikut (joonis 19).
4. Vajutage annuse seadistamisnupp aeglaselt **nii kaugelt kui võimalik**. Nõela otsa ilmub väike vedelikutilk (joonis 20).
5. Kontrollige, et **annusenäidiku akna** näit oleks „0“ (joonis 21).
6. Jätkake **4. sammuga „Annuse valimine“**.

Kui väikest vedelikutilka ei ilmu, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

4. samm. Annuse valimine

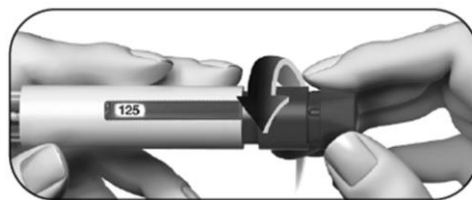
Märkus. Pen-süstel sisaldab 900 RÜ alfafollitropiini. 900 RÜ pen-süstli maksimaalne seadistatav üksikannus on 450 RÜ. Väikseim võimalik seadistatav üksikannus on 12,5 RÜ ja annust saab suurendada 12,5 RÜ kaupa.

- 4.1 Keerake annuse seadistamisnupp, kuni näete annusenäidiku aknas vajalikku annust.
 - Näide. Kui soovitatav annus on 150 RÜ, kontrollige, kas annusenäidiku aknas kuvatakse näit „150“ (joonis 22). Ravimi vale koguse süstimine võib mõjutada teie ravi.



Joonis 22

- Annuse suurendamiseks keerake annuse seadistamisnupp **edasi** (joonis 22).



Joonis 23

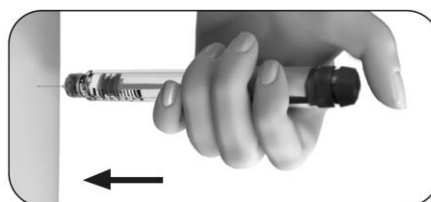
- Kui te keerasite annuse seadistamisnupp rohkem kui soovitud annuseni, saate seda **tagasi** keerata (joonis 23).

4.2. Enne järgmise sammuga jätkamist kontrollige, et **annusenäidiku aknas** oleks näha teile määratud koguanus.

5. samm. Annuse süstimine

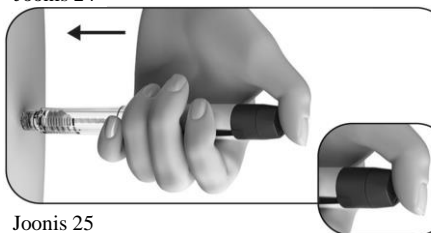
Oluline! Süstige annus nii, nagu tervishoiutöötaja teile õpetas.

5.1 Sisestage nõel aeglaselt üleni naha sisse (joonis 24).



Joonis 24

5.2 Asetage põial annuse seadistamisnupu keskele. **Suruge seadistamisnupp aeglaselt nii kaugele kui võimalik** ja hoidke seda all kuni süstimise lõpuni (joonis 25).

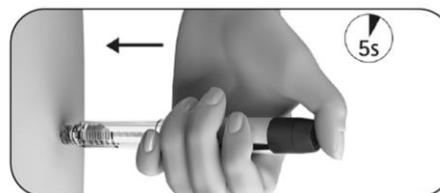


Joonis 25

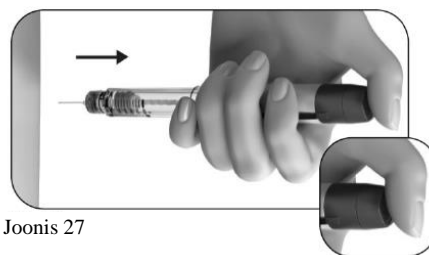
Märkus. Mida suurem annus, seda kauem läheb süstimiseks aega.

5.3 Enne nõela eemaldamist nahast hoidke seadistamisnupu all vähemalt 5 sekundit (joonis 26).

- **Annusenäidiku aknas** kuvatav annuse number läheb tagasi nulli.
- Pärast vähemalt 5 sekundi möödumist tõmmake nõel nahast välja **annuse seadistamisnupu endiselt all hoides** (joonis 27).
- Kui nõel on nahast välja tõmmatud, vabastage annuse seadistamisnupp.



Joonis 26



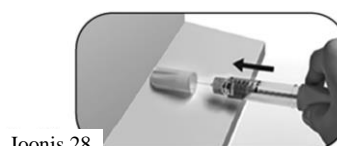
Joonis 27

Ärge vabastage annuse seadistamisnupu enne nõela väljatõmbamist nahast.

6. samm. Nõela eemaldamine pärast iga süstimist

6.1 Asetage välimine nõelakork tasasele pinnale.

6.2 Hoidke ühe käega GONAL-f'i pen-süstlit ja katke nõel välimise nõelakorgiga (joonis 28).



Joonis 28

- 6.3 Suruge kaetud nõela vastu kindlat pinda, kuni kuulete klõpsu (joonis 29).
- 6.4 Seejärel haarake välimisest nõelakorgist ning keerake nõel lahti, keerates seda vastassuunas (joonis 30).
- 6.5 Kasutatud nõel visake ohutult ära teravate esemete konteinerisse (joonis 31). Nõelatorke vigastuse vältimiseks käsitsege nõela ettevaatlikult.



Joonis 29



Joonis 30



Joonis 31

Ärge ühtegi kasutatud nõela korduskasutage ega jagage neid teistega.

7. samm. Pärast süstimist

- 7.1 Kontrollige, kas kogu annus on süstitud.
- Kontrollige, kas annusenäidiku aknas on näit „0” (joonis 32).
- Kui annusenäidiku aknas kuvatakse „0“, on kogu annus süstitud.
- Kui annusenäidiku aknas kuvatud number on **suurem kui „0”**, on GONAL-f pen-süstel tühi. Te ei ole saanud kogu määratud annust ja peate jätkama sammuga 7.2 allpool.



Joonis 32

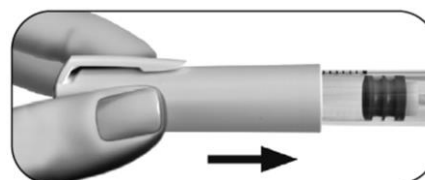
- 7.2 Viige osaline süstimine lõpule (ainult vajadusel).
- **Annusenäidiku aknas** olev number näitab puudu jäävat annust, mille peate uue pen-süstliga süstima. Näites on puudujääv annus 50 RÜ-d (joonis 33).
- Annuse süstimise lõpetamiseks uue pen-süstliga korrake 1. kuni 8. sammu.



Joonis 33

8. samm. GONAL-f'i pen-süstli säilitamine

- 8.1 Infektsiooni vältimiseks pange pen-süstlile kork tagasi peale (joonis 34).
- 8.2 Hoidke pen-süstlit suletud korgiga, turvalises kohas ja nagu on juhendatud pakendi infolehes.
- 8.3 Kui pen-süstel on tühi, küsige tervishoiutöötajalt, kuidas seda hävitada.



Joonis 34

Ärge hoidke pen-süstlit, nii et nõel on sellelt eemaldamata, sest see võib põhjustada infektsiooni. **Ärge** kasutage GONAL-f'i pen-süstlit, kui see on maha kukkunud või kui pen-süstel on mõranenud või kahjustunud, sest see võib põhjustada vigastusi. Küsimuste korral võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

GONAL-f'i pen-süstli ravipäevik

1 Ravi päeva number	2 Kuupäev	3 Kellaeg	4 Pen-süstli sisu 900 RÜ/1,44 ml	5 Määratud annus	6 7 8 Annusenäidiku aken	
					6 Süstitava annus	7 8 Teiseks süstimiseks määratav annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus
	/	:	900 RÜ		<input type="checkbox"/> kui „0“, süstimine lõpetatud	<input type="checkbox"/> kui ei ole „0“, tuleb teha teine süst Võtte uus pen-süstel ja süstige järgmine annus

Kasutusjuhend on viimati uuendatud: {KK.AAAA}.