

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 5,5 mikrogrammaa follitropiinialfaa*, joka vastaa 75 IU:ta. Jokainen millilitra käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 75 IU:ta.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aineen ulkonäkö: valkoinen lyofilisoitu pelletti.

Liuottimen ulkonäkö: kirkas väritön liuos.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koeputkihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiiniin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksossa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiinialfa-injektoiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen enneaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi.

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatrien potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Injektiokohtaa on vaihdettava päivittäin.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiini-valmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lievästä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkäreiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsytymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiiniin kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiiniin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteeseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkaumia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa

pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:nannon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytyminen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitokausina hedelmättömyys hoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboemboliatauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnustetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumisisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkevalmisteyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiiniinialfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseealit

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatiossa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeneesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa $<1,2$ IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (folliotropiinialfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva taulukko) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksona.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvitut päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Alkuaikainen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötösuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiilitettä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarooosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Metioniini
Polysorbaatti 20
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytettävä kokonaan kerralla välittömästi pakkauksen avaamisen ja käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

GONAL-f-valmisteen lääkekuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin. Injektiokuiva-aine on pakattu 3 ml:n lasisiin injektiopulloihin (tyypin I lasia), joissa on kumitulppa (bromobutylikumia) ja alumiininen repäisykorkki. 1 ml liuotinta on pakattu 1 ml:n lasisiin esitäytettyihin ruiskuihin (tyypin I lasia) joissa on kumitulppa.

Lääkevalmiste toimitetaan 1, 5 tai 10 injektiopullon pakkauksissa, joissa on mukana 1, 5 tai 10 liuotinta sisältävää esitäytettyä ruiskua.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

GONAL-f saatetaan käyttövalmiiksi mukana tulevalla liuottimella ennen käyttöä (ks. pakkausselosteen kohta ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen valmistelu ja liuoksen käyttö”).

GONAL-f voidaan saattaa käyttövalmiiksi yhdessä lutropiiniinialfan kanssa ja antaa yhtenä injektiona. Tässä tapauksessa lutropiiniinialfa tulee saattaa käyttövalmiiksi ensin ja käyttää liuosta sitten GONAL-f-kuiva-aineen saattamiseen käyttövalmiiksi.

Tutkimuksissa on havaittu, että valmisteen antaminen samanaikaisesti lutropiiniinialfan kanssa ei muuta merkittävästi vaikuttavien aineiden aktiivisuutta, stabiliteettia, farmakokinetiikkaa eikä farmakodynamiikkaa.

Käyttövalmista liuosta ei saa käyttää jos siinä näkyy hiukkasia tai se ei ole kirkas.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää 87 mikrogrammaa follitropiinialfaa*(vastaa 1 200 IU:ta), ja siitä saadaan 77 mikrogrammaa (vastaa 1 050 IU:ta) 1,75 ml:ssa. Jokainen millilitra käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 600 IU:ta.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 9,45 mg bentsyylialkoholia per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aineen ulkonäkö: valkoinen lyofilisoitu pelletti.

Liuottimen ulkonäkö: kirkas väritön liuos.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Seuraavasta taulukosta ilmenee kutakin määrättyä annosta vastaava tilavuus:

Annos (IU)	Injektoitava tilavuus (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koeputkihedelmiä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksossa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektioiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi.

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska GONAL-f-moniannos on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Koska bentsyylialkoholilla on taipumus aiheuttaa paikallisia reaktioita, samaa injektiokohtaa ei pidä käyttää peräkkäisinä päivinä.

Yksittäiset käyttövalmiiksi saatetut injektiopullot on käytettävä vain yhdelle potilaalle.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiini-valmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkäreiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsytymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi

johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtsaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkaumia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisy menetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päättyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seurantaa.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytymisen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla.

Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboemboliaauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnistetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholia sisältävä liuotin

Mukana tulleen liuottimen kanssa valmistettuna tämä lääkevalmiste sisältää 1,23 mg bentsyylialkoholia per yksi 75 IU:n annos, joka vastaa 9,45 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Lateksiherkkyys

Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavaa liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (luonnonkumia). Saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Potilaille, jotka ovat yliherkkiä näille apuaineille, on saatavana annosmuoto (GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten), joka ei sisällä bentsyylialkoholia eikä lateksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkevalmisteyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiinialfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireyhtymät, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseealit

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatioissa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeneesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa $<1,2$ IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiinialfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva taulukko) ja ovulaatioinduktioissa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksona.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Initiaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Sekä 0,9 % bentsyylialkoholilla liuotettu valmiste että 0,9 % bentsyylialkoholi yksinään johtivat kaneilla lievään verenvuotoon ja subakuuttiin inflammatioon yhden subkutaanisen injektion jälkeen tai lieviin inflammatorisiin ja degeneratiivisiin muutoksiin yhden intramuskulaarisen injektion jälkeen.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentyntä fertiliteettiä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisia vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Bentsyylialkoholi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmis liuos säilyy 28 päivää enintään 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä liuotuksen jälkeen alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

GONAL-f-valmisteen lääkekuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin. Injektiokuiva-aine on pakattu 3 ml:n lasisiin injektiopulloihin (tyypin I lasia), joissa on kumitulppa (bromobutylikumia) ja alumiininen repäisykorkki. Liuotin on pakattu 2 ml:n lasisiin esitäytettyihin ruiskuihin (tyypin I lasia), joissa on kumitulppa. Pistokseen käytettävät ruiskut on valmistettu polypropyleenistä ja kiinteä neula on valmistettu ruostumattomasta teräksestä.

Lääkevalmiste toimitetaan yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon pakkauksessa, jossa on mukana yksi liuotinta sisältävä esitäytetty ruisku kuiva-aineen liuottamista varten ja 15 FSH-asteikolla varustettua kertakäyttöistä ruiskua pistosta varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml -kuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi 2 ml:lla mukana tulevaa liuotinta ennen käyttöä.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml -kuiva-ainetta ei tule sekoittaa minkään muun GONAL-f-valmisteen kanssa.

Liuotinta sisältävää esitäytettyä ruiskua tulee käyttää ainoastaan kuiva-aineen liuottamiseen, jonka jälkeen se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Pistokseen käytettäviä, FSH-asteikolla varustettuja ruiskuja löytyy GONAL-f-moniannosrasiasta. Vaihtoehtoisesti tulisi käyttää 1 ml:n ruiskua, jossa on ml-asteikko ja kiinteä, subkutaanista antoa varten tarkoitettu neula (ks. pakkausselosteen kohta ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen valmistelu ja liuoksen käyttö”).

Käyttövalmista liuosta ei saa käyttää jos siinä näkyy hiukkasia tai se ei ole kirkas.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 450 IU/0,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää 44 mikrogrammaa follitropiinialfaa*(vastaa 600 IU:ta), ja siitä saadaan 33 mikrogrammaa (vastaa 450 IU:ta) 0,75 ml:ssa. Jokainen millilitra käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 600 IU.

* rekombinanttia ihmisen follikkelia stimuloivaa hormonia (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää 9,45 mg bentsyylialkoholia per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aineen ulkonäkö: valkoinen lyofilisoitu pelletti.

Liuottimen ulkonäkö: kirkas väritön liuos.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Seuraavasta taulukosta ilmenee kutakin määrättyä annosta vastaava tilavuus:

Annos (IU)	Injektoitava tilavuus (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koeputkihedelmiöstystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksossa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektioiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi.

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska GONAL-f-moniannos on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Koska bentsyylialkoholilla on taipumus aiheuttaa paikallisia reaktioita, samaa injektiokohtaa ei pidä käyttää peräkkäisinä päivinä.

Yksittäiset käyttövalmiiksi saatetut injektiopullot on käytettävä vain yhdelle potilaalle.

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiini-valmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkäreiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiini-alfan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi

johtaa nesteen kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtsaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkaumia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemboliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seurantaa.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkioiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytyminen esiintyy keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla.

Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboemboliautauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnistetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholia sisältävä liuotin

Mukana tulleen liuottimen kanssa valmistettuna tämä lääkevalmiste sisältää 1,23 mg bentsyylialkoholia per yksi 75 IU:n annos, joka vastaa 9,45 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Lateksiherkkyys

Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavaa liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (luonnonkumia). Saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Potilaille, jotka ovat yliherkkiä näille apuaineille, on saatavana annosmuoto (GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten), joka ei sisällä bentsyylialkoholia eikä lateksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkevalmisteyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiinialfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireyhtymät, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epä mukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseealit

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatioissa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeneesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (follitropiinialfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva taulukko) ja ovulaatioinduktioissa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksona.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä (p<0,05) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilaan. Initiaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Sekä 0,9 % bentsyylialkoholilla liuotettu valmiste että 0,9 % bentsyylialkoholi yksinään johtivat kaneilla lievään verenvuotoon ja subakuuttiin inflammatioon yhden subkutaanisen injektion jälkeen tai lieviin inflammatorisiin ja degeneratiivisiin muutoksiin yhden intramuskulaarisen injektion jälkeen.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiiliteettiä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisia vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Sakkarosi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Bentsyylialkoholi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmis liuos säilyy 28 päivää enintään 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä liuotuksen jälkeen alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

GONAL-f-valmisteen lääkekuoto on injektiokuiva-aine ja liuotin. Injektiokuiva-aine on pakattu 3 ml:n lasisiin injektiopulloihin (tyypin I lasia), joissa on kumitulppa (bromobutylikumia) ja alumiininen repäisykorkki. Liuotin on pakattu 1 ml:n lasisiin esitäytettyihin ruiskuihin (tyypin I lasia), joissa on kumitulppa. Pistokseen käytettävät ruiskut on valmistettu polypropyleenistä ja kiinteä neula on valmistettu ruostumattomasta teräksestä.

Lääkevalmiste toimitetaan yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon pakkauksessa, jossa on mukana yksi liuotinta sisältävä esitäytetty ruisku kuiva-aineen liuottamista varten ja 6 FSH-asteikolla varustettua kertakäyttöistä ruiskua pistosta varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

GONAL-f 450 IU/0,75 ml -kuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi 1 ml:lla mukana tulevaa liuotinta ennen käyttöä.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml -kuiva-ainetta ei tule sekoittaa minkään muun GONAL-f-valmisteen kanssa.

Liuotinta sisältävää esitäytettyä ruiskua tulee käyttää ainoastaan kuiva-aineen liuottamiseen, jonka jälkeen se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Pistokseen käytettäviä, FSH-asteikolla varustettuja ruiskuja löytyy GONAL-f-moniannosrasiasta. Vaihtoehtoisesti tulisi käyttää 1 ml:n ruiskua, jossa on ml-asteikko ja kiinteä, subkutaanista antoa varten tarkoitettu neula (ks. pakkausselosteen kohta ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen valmistelu ja liuoksen käyttö”).

Käyttövalmista liuosta ei saa käyttää jos siinä näkyy hiukkasia tai se ei ole kirkas.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/031

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 150 IU (vastaa 11 mikrogrammaa) follitropiiniafaa* 0,24 ml:ssa liuosta.

* rekombinantti ihmisen follikkeliä stimuloiva hormoni (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Potilaiden on saatava oikea määrä kyniä hoitajaksoa varten, ja heitä on ohjattava käyttämään oikeaa pistostekniikkaa.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koepuikihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksossa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektoiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Injektiokohtaa on vaihdettava päivittäin. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska moniannossylinteriampullin sisältävä esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Ohjeet lääkevalmisteen annostelemiseen esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja ”Käyttöohjeet”.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiini-valmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkkeiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla

GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiiniinifan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteiden kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkaumia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemoliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkoiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytyminen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömällä naisilla vai ei.

Synnynäiset epämuodostumat

Synnynäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboemboliatauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnustetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkeyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiinialfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseele

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatiossa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (folliotropiinalfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva

taulukko) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitajaksona.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitajaksoilla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilään. Alkuperäinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiilitettä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen

gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarooosi
Metioniini
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
m-kresoli
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen lääkevalmistetta tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan. Potilaan tulee kirjoittaa esitäytetyn GONAL-f-kynän päälle ensimmäinen käyttöpäivä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kesto aikana lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Valmiste on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Käyttöön otetun valmisteen säilyttäminen, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,24 ml injektioestettä 3 ml:n sylinteriampullissa (tyypin I lasia), jonka männässä on tulppa (halobutyylimikuria) ja päässä alumiininen suojakorkki, jonka sisus on mustaa kumia.

Pakkauksessa on 1 esitäytetty kynä ja 4 neulaa, joita käytetään valmisteen annostelemiseen kynällä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. ”Käyttöohjeet”.

Jos esitäytettyä kynää on säilytetty jääkaapissa, kynän on annettava olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuutin ajan ennen injektio antamista ihon alle, jotta lääkevalmiste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Kynää ei saa lämmittää mikroaaltouunissa eikä millään muulla lämmönlähteellä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä on hiukkasia. Käyttämätön liuos on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

GONAL-f 150 IU/0,24 ml -injektionestettä esitetyssä kynässä ei ole suunniteltu siten, että sylinteriampulli voitaisiin irrottaa.

Hävitä käytetyt neulat välittömästi pistoksen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/036

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 300 IU (vastaa 22 mikrogrammaa) follitropiiniafaa* 0,48 ml:ssa liuosta.

* rekombinantti ihmisen follikkeliä stimuloiva hormoni (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmoitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Potilaiden on saatava oikea määrä kyniä hoitajaksoa varten, ja heitä on ohjattava käyttämään oikeaa pistostekniikkaa.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koepuikihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksoissa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektoiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Injektiokohtaa on vaihdettava päivittäin. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska moniannossylinteriampullin sisältävä esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Ohjeet lääkevalmisteen annostelemiseen esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja ”Käyttöohjeet”.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiinivalmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lievästä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkkeiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla

GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiiniinifan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteiden kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkauksia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemoliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seurantaa.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkoiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytymisen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömällä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolia- tauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnustetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkeyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiini-alfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseealit

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatiossa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeenisissä ja kypsymisissä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenistä seerumin LH-tasoa <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (folliotropiinialfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva

taulukko) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksena. Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilään. Initiaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiilitettä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen

gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarosi
Metioniini
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
m-kresoli
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen lääkevalmistetta tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan. Potilaan tulee kirjoittaa esitetytyn GONAL-f-kynän päälle ensimmäinen käyttöpäivä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kesto aikana lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Valmiste on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Käyttöönotetun valmisteen säilyttäminen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,48 ml injektioestettä 3 ml:n sylinteriampullissa (tyypin I lasia), jonka männässä on tulppa (halobutyylimikuria) ja päässä alumiininen suojakorkki, jonka sisus on mustaa kumia.

Pakkauksessa on 1 esitetytyn kynä ja 8 neulaa, joita käytetään valmisteen annostelemaan kynällä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. ”Käyttöohjeet”.

Jos esitetytyn kynää on säilytetty jääkaapissa, kynän on annettava olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuutin ajan ennen injektio antamista ihon alle, jotta lääkevalmiste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Kynää ei saa lämmittää mikroaaltouunissa eikä millään muulla lämmönlähteellä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä on hiukkasia.

Käyttämätön liuos on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

GONAL-f 300 IU/0,48 ml -injektionestettä esitetyssä kynässä ei ole suunniteltu siten, että sylinteriampulli voitaisiin irrottaa.

Hävitä käytetyt neulat välittömästi pistoksen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/033

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 450 IU (vastaa 33 mikrogrammaa) follitropiiniafaa* 0,72 ml:ssa liuosta.

* rekombinantti ihmisen follikkeliä stimuloiva hormoni (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Potilaiden on saatava oikea määrä kyniä hoitajaksoa varten, ja heitä on ohjattava käyttämään oikeaa pistostekniikkaa.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koepuikihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksossa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektoiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatristen potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Injektiokohtaa on vaihdettava päivittäin. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska moniannossylinteriampullin sisältävä esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Ohjeet lääkevalmisteen annostelemiseen esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja ”Käyttöohjeet”.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiinivalmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkkeiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla

GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiiniinifan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteiden kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtsaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkaumia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemoliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkoiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytymisen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla vai ei.

Synnynäiset epämuodostumat

Synnynäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolia- tai naisilla, joilla on yleisesti tunnustetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkeyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiinialfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseele

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatiossa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (folliotropiinalfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva

taulukko) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksena.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilään. Initiaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiilitettä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen

gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarosi
Metioniini
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
m-kresoli
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen lääkevalmistetta tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan. Potilaan tulee kirjoittaa esitetytyn GONAL-f-kynän päälle ensimmäinen käyttöpäivä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kesto aikana lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Valmiste on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Käyttöönotetun valmisteen säilyttäminen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,72 ml injektioestettä 3 ml:n sylinteriampullissa (tyypin I lasia), jonka männässä on tulppa (halobutyylimikuria) ja päässä alumiininen suojakorkki, jonka sisus on mustaa kumia.

Pakkauksessa on 1 esitetytyn kynä ja 12 neulaa, joita käytetään valmisteen annostelemiseen kynällä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. ”Käyttöohjeet”.

Jos esitetytyn kynää on säilytetty jääkaapissa, kynän on annettava olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuutin ajan ennen injektio antamista ihon alle, jotta lääkevalmiste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Kynää ei saa lämmittää mikroaaltouunissa eikä millään muulla lämmönlähteellä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä on hiukkasia.

Käyttämätön liuos on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

GONAL-f 450 IU/0,72 ml -injektionestettä esitetyssä kynässä ei ole suunniteltu siten, että sylinteriampulli voitaisiin irrottaa.

Hävitä käytetyt neulat välittömästi pistoksen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/034

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 900 IU (vastaa 66 mikrogrammaa) follitropiiniafaa* 1,44 ml:ssa liuosta.

* rekombinantti ihmisen follikkelia stimuloiva hormoni (r-hFSH), joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 6,7–7,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset naiset

- Anovulaatio (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatauti) naisilla, joilla ei ole saatu vastetta klomifeenisitraattihoidolla.
- Useiden follikkelien samanaikaisen kehittymisen stimulointi naisilla, joille halutaan saada aikaan superovulaatio avusteisten lisääntymismenetelmien yhteydessä (esimerkiksi *in vitro* -koeputkihedelmöitys (IVF) ja gameetin tai tsygootin vieminen munanjohtimeen).
- GONAL-f-valmiste on tarkoitettu, käytettäessä yhdessä luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa, follikkelikehityksen kiihdyttämiseen naisille, joilla on vaikea LH- ja FSH-puutos.

Aikuiset miehet

- GONAL-f on tarkoitettu spermatogeneesin kiihdyttämiseen miehille, joilla on synnynnäinen tai hankittu hypogonadotrooppinen hypogonadismi, yhdessä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

GONAL-f-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta hedelmättömyyshäiriöiden hoidosta.

Potilaiden on saatava oikea määrä kyniä hoitajaksoa varten, ja heitä on ohjattava käyttämään oikeaa pistostekniikkaa.

Annostus

GONAL-f-valmistetta koskevien kliinisten arvioiden perusteella päivittäisannosten, annostelun ja hoidon seurannan tulisi olla yksilöllisiä follikulaarisen kehityksen optimoimiseksi ja ei-toivotun munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän riskin minimoimiseksi. On suositeltavaa noudattaa tässä esitettyjä annoksia.

On osoitettu, että GONAL-f-valmisteen yksiannosmuodon ja moniannosmuodon vastaavat annokset ovat bioekvivalenteja.

Anovulatoriset naiset (mukaan lukien munasarjojen monirakkulatautia sairastavat)

GONAL-f voidaan antaa päivittäisinä injektioina. Menstruoivilla naisilla hoito aloitetaan kierron seitsemän ensimmäisen päivän aikana.

Rekisteröintitutkimuksissa hoito aloitettiin tavallisesti 75–150 IU:n vuorokausiannoksella ja nostettiin tarpeen mukaan mieluummin 37,5 IU:lla tai 75 IU:lla, seitsemän tai mieluummin 14 vuorokauden välein, jotta saavutettiin riittävä, mutta ei kuitenkaan liiallinen vaste.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Aloitusannosta voidaan säätää asteittain (a) alle tason 75 IU vuorokaudessa, jos potilaan kliinisen profiilin (ikä, painoindeksi, munasarjareservi) perusteella on odotettavissa liiallinen munasarjavaste follikkelien määrän suhteen; tai (b) harkinnan mukaan yli tason 75 IU ja enintään 150 IU vuorokaudessa, jos odotettavissa on heikko munasarjavaste.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU FSH:ta.

Mikäli munasarjavaste on lääkärin arvion mukaan liiallinen, on hoito lopetettava eikä hCG:tä saa antaa (ks. kohta 4.4). Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg rekombinanttia ihmisen koriongonadotropiini-alfaa (r-hCG) tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisestä GONAL-f-injektioista. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen keinohedelmöitys.

Naiset, joilla stimuloidaan munasarjoja usean follikkelin kehittymiseksi ennen in vitro -koepuikihedelmöitystä tai muuta avusteista lisääntymismenetelmää

Rekisteröintitutkimuksissa tavallinen annostus superovulaation aikaansaamiseksi oli 150–225 IU GONAL-f-valmistetta vuorokaudessa kuukautiskierron 2.–3. päivästä lähtien.

Kliinisessä työssä aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti potilaan kliinisten piirteiden, kuten munasarjareservin markkerien, iän, painoindeksin ja mahdollisesti munasarjojen stimulaatiolla aiemmin saavutetun munasarjavasteen perusteella.

Aloitusannos

Jos odotettavissa on heikko munasarjavaste, aloitusannosta voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa. Jos odotettavissa on liiallinen munasarjavaste, aloitusannosta voidaan pienentää alle tason 150 IU.

Potilaan vastetta on seurattava tiiviisti ultraäänellä ja estrogeenierityksen mukaan mitatun follikkelikoon ja follikkelien määrän perusteella, kunnes riittävä follikulaarisen kehityksen taso on saavutettu.

GONAL-f-valmistetta voidaan antaa joko yksin tai ennenaikaisen luteinisaation ehkäisemiseksi yhdessä gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa.

Annoksen muuttaminen

Ellei tyydyttävää vastetta saada aikaan (munasarjavaste on joko heikko tai liiallinen), kyseisen hoitajakson jatko on arvioitava ja toteutettava lääkärin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Jos vaste on heikko, vuorokausiannos ei saa olla yli 450 IU FSH:ta.

Follikkelien lopullinen kypsyminen

Kun optimaalinen munasarjavaste on saatu aikaan, follikkelien lopullisen kypsymisen indusoimiseksi potilaalle annetaan 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä kertainjektiona 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-injektion jälkeen.

Naiset, joilla on vaikea LH- ja FSH -puutos

Naisilla, joilla on LH- ja FSH-puutos, on luteinisoiva hormoni (LH) -valmisteen kanssa yhdessä käytettävän GONAL-f-hoidon tavoitteena edistää follikkelin kehittymistä ja lopullista kypsymistä ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) antamisen jälkeen. GONAL-f-valmistetta tulisi antaa päivittäisinä pistoksina yhdessä lutropiiniinialfan kanssa. Jos kuukautiset puuttuvat tältä potilaalta ja hänen oma endogeeninen estrogeenierityksensä on vähäistä, hoito voidaan aloittaa milloin vain.

Suosittelava hoitajakso alkaa 75 IU:lla lutropiiniinialfaa päivittäin yhdessä 75–150 IU FSH:n kanssa. Hoito tulee räätälöidä yksittäisen potilaan vasteen mukaan ultraäänellä mitatun follikkelikoon ja estrogeenivasteen perusteella.

Jos FSH-annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi tapahtua mieluiten 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin. Stimulaation keston pidentäminen missä tahansa hoitajaksoissa korkeintaan viiteen viikkoon saakka voi olla hyväksyttävää.

Kun optimaalinen vaste on saatu aikaan, potilaalle annetaan kertainjektiona 250 µg r-hCG:tä tai 5 000 IU–10 000 IU hCG:tä 24–48 tunnin kuluttua viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniinialfa-injektoiden jälkeen. Potilaan tulisi olla yhdynnässä hCG-injektion antamispäivänä ja sitä seuraavana päivänä. Vaihtoehtoisesti potilaalle voidaan tehdä kohdunsisäinen keinohedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin kliinisen arvion perusteella.

Keltarauhasvaiheen tukemista voidaan harkita, koska luteotrooppisen aktiivisuuden omaavien aineiden (LH/hCG) puute ovulaation jälkeen voi johtaa keltarauhasen ennenaikaiseen tuhoutumiseen.

Mikäli saavutetaan ylisuuri vaste, hoito tulee keskeyttää eikä hCG:tä saa antaa. Hoitoa tulisi jatkaa seuraavassa kierrossa alhaisemmalla FSH-annoksella kuin mitä käytettiin edeltävässä kierrossa (ks. kohta 4.4).

Miehet, joilla on hypogonadotrooppinen hypogonadismi

GONAL-f-valmistetta tulisi antaa 150 IU:n annos kolme kertaa viikossa, yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa, vähintään neljän kuukauden ajan. Jos vastetta ei tässä ajassa ole saatu, voidaan kombinaatiohoitoa jatkaa; kliinisten kokemusten mukaan vähintään 18 kuukauden hoito saattaa olla tarpeen spermatogeneesin saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta iäkkäiden potilaiden hoidossa. GONAL-f-valmisteen turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

GONAL-f-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää GONAL-f-valmistetta pediatrien potilaiden hoidossa.

Antotapa

GONAL-f on tarkoitettu annettavaksi ihon alle. Injektio on annettava joka päivä samaan aikaan.

Ensimmäinen GONAL-f-injektio on annettava lääkärin valvonnassa. Injektiokohtaa on vaihdettava päivittäin. GONAL-f-valmistetta saavat annostella itse vain potilaat, jotka ovat hyvin motivoituneita, jotka ovat saaneet asianmukaisen koulutuksen ja joilla on mahdollisuus kysyä neuvoja asiantuntijoilta.

Koska moniannossylinteriampullin sisältävä esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu useisiin injektioihin, on potilaille annettava selkeät ohjeet moniannoskynän virheellisen käytön välttämiseksi.

Ohjeet lääkevalmisteen annostelemiseen esitäytetyllä kynällä, ks. kohta 6.6 ja ”Käyttöohjeet”.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain
- suurentuneet munasarjat tai munasarjakysta, joka ei liity munasarjojen monirakkulatautiin ja jonka syy on tuntematon
- tuntemattomasta syystä johtuva gynekologinen verenvuoto
- munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä

GONAL-f-valmistetta ei saa käyttää silloin, kun riittävää hoitovastetta ei voida saavuttaa, kuten esimerkiksi:

- primaarinen munasarjojen toiminnanvaja
- synnytyselinten epämuodostumat, jotka tekevät normaalin raskauden mahdottomaksi
- kohdun sidekudoskasvaimet, jotka tekevät raskauden mahdottomaksi
- primaarinen kivesten vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

GONAL-f on tehokas gonadotropiini-valmiste, joka voi aiheuttaa vaikeusasteeltaan lieviä vakaviin vaihtelevia haittavaikutuksia, ja ainoastaan sellaisten lääkkeiden, jotka ovat perusteellisesti perehtyneitä hedelmättömyysongelmiin ja niiden hoitoon, tulisi käyttää sitä.

Gonadotropiinihoito edellyttää tiettyä ajallista sitoutumista lääkäriltä sekä avustavilta terveydenhuollon ammattilaisilta, ja lisäksi tarvitaan asianmukainen seurantalaitteisto. Naisilla

GONAL-f-valmisteen turvallinen ja tehokas käyttö edellyttää munasarjavasteen säännöllistä seuraamista ultraäänellä, joko pelkästään tai mieluiten yhdistettynä seerumin estrogeenitasojen mittaamiseen. Potilaiden välillä voi esiintyä variaatiota FSH-vasteen suhteen, ja joillain potilailla FSH-vaste on huono ja toisilla liiallinen. Sekä miehille että naisille tulisi käyttää hoitotavoitteeseen nähden matalinta vaikuttavaa annosta.

Porfyria

Potilaita, joilla on porfyria tai joiden suvussa on esiintynyt porfyriaa on seurattava huolella GONAL-f-hoidon aikana. Porfyrian puhkeaminen tai paheneminen voi edellyttää hoidon lopettamista.

Hoito naisilla

Ennen hoidon aloittamista parin lapsettomuuden syy tulisi selvittää ja arvioida mahdolliset raskauden vasta-aiheet. Potilaat tulisi tutkia erityisesti hypotyreoosin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja hyperprolaktinemian suhteen, ja antaa asianmukaista erityishoitoa.

Sekä anovulatorisen hedelmättömyyden hoitoon että avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä follikkelien kasvun stimulaatio saattaa johtaa munasarjojen laajentumaan tai hyperstimulaation kehittymiseen. Pitäytyminen suositellussa GONAL-f-annoksessa ja hoito-ohjelmassa sekä hoidon huolellinen seuranta minimoi näiden tapausten esiintyvyyden. Follikkelien kehittymisen ja kypsymisen seurannan tarkka tulkinta edellyttää lääkäriltä kokemusta asiaankuuluvien tutkimusten tulkinnaissa.

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin lisääntynyt munasarjojen herkkyys GONAL-f-valmisteelle annettaessa sitä yhdessä lutropiiniinifan kanssa. Jos FSH:n annoksen nostamisen katsotaan olevan tarkoituksenmukaista, annoksen sovittamisen tulisi mieluiten tapahtua 7–14 päivän välein ja mieluiten 37,5–75 IU:n lisäyksin.

Suoraa vertailua GONAL-f/LH:n ja ihmisen menopausaalisen gonadotropiinin (hMG) välillä ei ole tehty. Vertailu aikaisempiin tietoihin viittaa siihen, että GONAL-f/LH:lla saavutettu ovulaatioaste on samankaltainen kuin hMG:llä.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Tietynasteinen munasarjojen suureneminen on hallitun munasarjojen stimulaation odotettu vaikutus. Sitä esiintyy tavallisemmin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti ja se palautuu yleensä ilman hoitoa.

OHSS ja komplisoitumaton munasarjojen laajentuma ovat erillisiä lääketieteellisiä tiloja. OHSS voi esiintyä pahenevina vaikeusasteina. Siihen liittyy merkittävä munasarjojen laajentuma, sukupuolihormonien korkeat pitoisuudet seerumissa ja verisuonien lisääntynyt läpäisevyys, joka voi johtaa nesteiden kertymiseen vatsakalvon-, keuhkopussin- sekä harvinaisissa tapauksissa sydänpussinonteloon.

Vaikeissa OHSS-tapauksissa voidaan havaita seuraavia oireita: vatsakipua, vatsan pullistumaa, merkittävää munasarjojen laajentumaa, painonnousua, hengenahdistusta, vähävirtaisuutta sekä ruoansulatuskanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Kliinisessä tutkimuksessa voi paljastua hypovolemia, veren väkevöityminen, elektrolyyttien epätasapaino, vesivatsa, verivatsa, keuhkopussin nestepurkauksia, vesirinta tai akuutti keuhkoahdistus. Hyvin harvoin vaikeita OHSS-tapauksia voi vaikeuttaa munasarjojen kiertyminen tai tromboemoliset tapahtumat, kuten keuhkoembolia, iskeeminen aivohalvaus tai sydäninfarkti.

Itsenäisiä OHSS:n kehittymisen riskitekijöitä ovat nuori ikä, rasvaton ruumiinmassa, munasarjojen monirakkulatauti, suurehkot annokset eksogeenisiä gonadotropiineja, korkea absoluuttinen tai nopeasti nouseva seerumin estradiolitaso ja aiemmat OHSS-jaksot, suuri määrä kehittyviä follikkeleita ja avusteisten lisääntymismenetelmien jaksojen aikana kerättyjen munasolujen suuri lukumäärä.

Suosittelun GONAL-f-annoksen ja hoito-ohjelman noudattaminen voi minimoida munasarjojen hyperstimulaation riskin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Stimulointijaksojen seuranta ultraäänikuvauksilla ja estradiolimittauksilla on suositeltavaa, jotta riskitekijät tunnistettaisiin varhain.

Näyttö viittaa siihen, että hCG on avainasemassa OHSS:n käynnistämisessä ja että oireyhtymä voi olla vaikeampi ja pitkittyneempi, jos potilas tulee raskaaksi. Sen vuoksi on suositeltavaa, että hCG-hoito keskeytetään ja potilasta neuvotaan pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan jos potilaalla on merkkejä hyperstimulaatiosta. OHSS saattaa edetä nopeasti (24 tunnissa) tai useamman vuorokauden kuluessa vakavaksi lääketieteelliseksi tilaksi. Se ilmaantuu usein hormonihoidon lopetuksen jälkeen ja saavuttaa pahimman vaiheen noin 7-10 vuorokauden kuluttua hoidon päätyttyä. Siksi potilaita tulisi seurata vähintään kahden viikon ajan hCG:n annon jälkeen.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä kaikkien follikkelien aspiraatio ennen ovulaatiota saattaa pienentää hyperstimulaation ilmaantuvuutta.

Lievä tai kohtalainen OHSS palautuu yleensä spontaanisti. Vakavan OHSS:n ilmetessä on suositeltavaa keskeyttää gonadotropiinihoito jos se on yhä meneillään, ja ohjata potilas sairaalahoitoon ja antaa asianmukaista hoitoa OHSS:ään.

Monisikiöinen raskaus

Ovulaatioinduktiopotilailla monisikiöisen raskauden riski on lisääntynyt luonnolliseen hedelmöitymiseen verrattuna. Valtaosa monilukuisista hedelmöitymisistä on kaksosia. Monisikiöisessä raskaudessa vahingollisten äitiä koskevien ja perinataalisten seurausten riski on kohonnut, erityisesti mikäli sikiöitä on useampia.

Monisikiöisen raskauden riskin minimoimiseksi suositellaan munasarjavasteen huolellista seuranta.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä monisikiöisen raskauden riski liittyy pääasiassa siirrettyjen alkoiden lukumäärään, niiden laatuun sekä potilaan ikään.

Potilaille tulisi kertoa mahdollisesta monisikiöisen raskauden riskistä ennen hoidon aloittamista.

Raskauden keskeytyminen

Raskauden keskeytyminen esiintyvyys keskenmenon johdosta on korkeampi potilailla, joilla follikkelien kasvua stimuloidaan ovulaatioinduktiota tai avusteisia lisääntymismenetelmiä varten kuin luonnollisen hedelmöitymisen jälkeen.

Kohdunulkoinen raskaus

Potilailla, joilla on ollut munanjohdinsairaus, on olemassa kohdunulkoisen raskauden riski riippumatta siitä, onko raskaus alkanut spontaanilla hedelmöitymisellä vai hedelmällisyshoidoilla. Kohdunulkoisten raskauksien esiintyvyyden on raportoitu olevan suurempi avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen kuin normaaliväestössä.

Lisääntymiselinten kasvaimet

Munasarjojen ja muiden lisääntymiselinten kasvaimia, sekä hyvän- että pahanlaatuisia, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu lääkkeillä useampina hoitjaksoina hedelmättömyshoitoa varten. Ei ole vielä osoitettu, lisääkö gonadotropiinihoito näiden kasvainten esiintymisriskiä hedelmättömillä naisilla vai ei.

Synnynnäiset epämuodostumat

Synnynnäisten epämuodostumien esiintyvyys avusteisten lisääntymismenetelmien käytön jälkeen saattaa olla hieman suurempi verrattuna luonnolliseen hedelmöitymiseen. Tämän arvellaan johtuvan vanhempien ominaisuuksista (esim. äidin ikä, siemennesteen ominaisuudet) ja monisikiöraskauksista.

Tromboemboliset tapahtumat

Gonadotropiinihoito voi entisestään kasvattaa tromboembolisten tapahtumien pahenemisriskiä tai esiintymistiheyttä naisilla, joilla on tai on hiljattain ollut tromboembolia- tauti, tai naisilla, joilla on yleisesti tunnustetut riskitekijät tromboembolisille tapahtumille, kuten oma tai sukutausta. Näillä naisilla gonadotropiinihoidon hyöty täytyy punnita riskejä vastaan. On kuitenkin syytä huomioida, että jo raskaus itsessään sekä OHSS lisäävät niinkään tromboembolisten tapahtumien riskiä.

Hoito miehillä

Kohonneet endogeeniset FSH-tasot voivat viitata primaariseen kivesten vajaatoimintaan. Näillä potilailla ei saada vastetta GONAL-f/hCG-hoidolle. GONAL-f-valmistetta ei pidä käyttää silloin kun tehokasta vastetta ei voida saada.

Siemennesteanalyysiä suositellaan 4-6 kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta osana vasteen määrittämistä.

Natriumsisältö

GONAL-f sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

GONAL-f-valmisteen samanaikainen käyttö muiden ovulaatiota stimuloivien lääkevalmisteiden (esim. hCG, klomifeenisitraatti) kanssa saattaa voimistaa follikkelivastetta, kun taas aivolisäkkeen desensitaatiota aiheuttavan GnRH-agonistin tai -antagonistin samanaikainen käyttö saattaa nostaa riittävän munasarjavasteen aikaansaamiseksi tarvittavaa GONAL-f-annosta. Mitään muuta kliinisesti merkittävää lääkeyhteisvaikutusta ei ole raportoitu GONAL-f-hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

GONAL-f on vasta-aiheinen raskauden aikana. Tiedot pienestä määrästä altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa follitropiini-alfan kohdalla epämuodostumia aiheuttavaan tai fetaaliseen/neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Mikäli potilas altistuu raskauden aikana, kliiniset tiedot eivät ole riittäviä poissulkemaan GONAL-f-valmisteen teratogeenistä vaikutusta.

Imetys

GONAL-f on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

GONAL-f on tarkoitettu käytettäväksi hedelmättömillä (ks. kohta 4.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

GONAL-f-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, munasarjakystat ja paikalliset pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa).

Lievää tai kohtalaista munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymää (OHSS) on raportoitu yleisesti ja se on katsottava stimulaatiotoimenpiteen luontaiseksi riskiksi. Vakava OHSS on melko harvinainen (ks. kohta 4.4).

Veritulppia voi esiintyä hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusluettelo

Seuraavia määritelmiä käytetään alla kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Hoito naisilla

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Verisuonisto

Hyvin harvinainen: Veritulppa (sekä OHSS:n yhteydessä että erikseen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Vatsakipu, vatsan pingottuminen, epämukava tunne vatsassa, pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin yleinen: Munasarjakystat

Yleinen: Lievä tai kohtalainen OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet)

Melko harvinainen: Vaikea OHSS (mukaan lukien siihen liittyvät oireet) (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: Vaikean OHSS:n komplikaatiot

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Hoito miehillä

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: Lievät tai vaikeat yliherkkyysoireet, mukana lukien anafylaktiset reaktiot ja sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Astman pahenemisvaihe tai vaikeutuminen

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: Akne

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen: Gynekomastia, varikoseealit

Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Pistoskohdan reaktiot (esim. kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys pistoskohdassa)

Tutkimukset

Yleinen: Painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

GONAL-f-valmisteen yliannostuksen oireita ei tunneta, mutta OHSS:n esiintymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sukupuolihormonit ja genitaalijärjestelmään vaikuttavat aineet, gonadotropiinit, ATC-koodi: G03GA05

Vaikutusmekanismi

Follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) ja luteinisoiva hormoni (LH) erittyvät aivolisäkkeen etulohkosta vasteena GnRH:lle, ja niillä on täydentävä rooli follikkelin kehittämisessä ja ovulaatiossa. FSH stimuloi follikkelien kehittymistä, kun taas LH on osallisena follikkelien kehittämisessä, steroidogeesissä ja kypsymisessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

r-hFSH:n antamisen jälkeen inhibiini- ja estradiolipitoisuudet (E2) kohoavat, mikä indusoi follikkelin kehittymistä. Seerumin inhibiinipitoisuus kasvaa nopeasti ja on havaittavissa jo kolmantena päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen, kun taas E2-pitoisuudet kohoavat hitaammin, ja pitoisuuksien kasvu voidaan havaita vasta hoidon neljännessä päivästä lähtien. Follikkeli alkaa kasvaa noin 4. tai 5. päivänä r-hFSH:n päivittäisen annon jälkeen, ja potilaan vasteesta riippuen maksimaalinen vaikutus saavutetaan noin 10. päivänä r-hFSH-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus naisilla

Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden, joilla oli vaikea FSH:n ja LH:n puutos, määritelmänä käytettiin keskuslaboratoriossa mitattua endogeenista seerumin LH-tasoa <1,2 IU/l. On kuitenkin otettava huomioon, että eri laboratorioiden välillä on eroja LH-määritysten suhteen.

GONAL-f oli virtsapohjaista FSH:ta tehokkaampi kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin r-hFSH:ta (folliotropiinialfa) ja virtsapohjaista FSH:ta avusteisissa lisääntymismenetelmissä (ks. alla oleva

taulukko) ja ovulaatioinduktiossa. Tämä ilmeni follikkelien kypsymisen käynnistämiseen tarvittavana pienempänä kokonaisannoksena ja lyhyempänä hoitojaksena.

Avusteisissa lisääntymismenetelmissä GONAL-f-valmisteella saatiin virtsapohjaista FSH:ta pienemmällä kokonaisannoksella ja lyhyemmällä hoitojaksolla kerättyä merkittävästi suurempi määrä munasoluja hedelmöitystä varten.

Taulukko: Tulokset tutkimuksesta GF 8407 (satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa verrattiin GONAL-f-valmisteen ja virtsapohjaisen FSH:n tehoa ja turvallisuutta avusteisissa lisääntymismenetelmissä)

	GONAL-f (n = 130)	virtsapohjainen FSH (n = 116)
Kerättyjen munasolujen lukumäärä	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
FSH-stimulaatioon tarvittavat päivät	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Tarvittu FSH:n kokonaisannos (FSH 75 IU -ampullien lukumäärä)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Annoksen nostotarve (%)	56,2	85,3

Erot näiden kahden ryhmän välillä olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,05$) kaikkien mainittujen kriteerien osalta.

Kliininen teho ja turvallisuus miehillä

Miehillä joilla on FSH:n puutos, GONAL-f annettuna vähintään 4 kuukauden ajan yhtäaikaaisesti hCG:n kanssa indusoi spermatogeneesiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Follitropiinialfalla ja lutropiinialfalla ei ole yhtäaikaaisesti annettuna vaikutusta toistensa farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Laskimoon annettu follitropiinialfa jakautuu solunulkoiseen nestetilään. Initiaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika noin 14–17 tuntia. Steady state -jakautumistilavuus on 9–11 l.

Lääkkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus subkutaanisen injektion jälkeen on 66 % ja näennäinen loppuvaiheen puoliintumisaika 24–59 tuntia. Ihon alle tapahtuvan annon jälkeen riippuvuus annoksesta osoitettiin enintään 900 IU:n annoksilla. Toistuvien injektioiden jälkeen follitropiinialfa kumuloituu kolminkertaisesti saavuttaen steady state -tason 3–4 päivän kuluessa.

Eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on 0,6 l/h ja noin 12 % follitropiinialfa-annoksesta erittyy virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille sen lisäksi, mitä tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa jo esitetään.

Farmakologisina annoksina follitropiinialfaa (≥ 40 IU/kg) pitkään saaneilla rotilla on todettu heikentynyttä fertiilitettä.

Suurina annoksina (≥ 5 IU/kg) follitropiinialfa vähensi elinkykyisten sikiöiden määrää ilman teratogeenisiä vaikutuksia ja aiheutti samanlaisia synnytyshäiriöitä kuin virtsan menopausaalinen

gonadotropiini (hMG). Näiden tietojen kliininen merkitys on kuitenkin vähäinen, koska raskaus on GONAL-f-valmisteen käytön vasta-aihe.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Poloksameeri 188
Sakkarosi
Metioniini
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
m-kresoli
Fosforihappo, väkevä, pH:n säätämistä varten
Natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen lääkevalmistetta tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan. Potilaan tulee kirjoittaa esitetytyn GONAL-f-kynän päälle ensimmäinen käyttöpäivä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kesto aikana lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Valmiste on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Käyttöönotetun valmisteen säilyttäminen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,44 ml injektioestettä 3 ml:n sylinteriampullissa (tyypin I lasia), jonka männässä on tulppa (halobutyylimikuria) ja päässä alumiininen suojakorkki, jonka sisus on mustaa kumia.

Pakkauksessa on 1 esitetytyn kynä ja 20 neulaa, joita käytetään valmisteen annostelemiseen kynällä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ks. ”Käyttöohjeet”.

Jos esitetytyn kynää on säilytetty jääkaapissa, kynän on annettava olla huoneenlämmössä vähintään 30 minuutin ajan ennen injektio antamista ihon alle, jotta lääkevalmiste ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi. Kynää ei saa lämmittää mikroaaltouunissa eikä millään muulla lämmönlähteellä. Liuosta ei saa käyttää, jos se on sameaa tai jos siinä on hiukkasia.

Käyttämätön liuos on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

GONAL-f 900 IU/1,44 ml -injektionestettä esitetyssä kynässä ei ole suunniteltu siten, että sylinteriampulli voitaisiin irrottaa.

Hävitä käytetyt neulat välittömästi pistoksen antamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/95/001/035

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 lokakuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle del'Ouriettaz
1170 Aubonne
Sveitsi

tai

Merck S.L.
C/Batanes 1
28770 Tres Cantos (Madrid)
Espanja

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 75 IU, RASIASSA ON 1, 5, 10 INJEKTIOPULLOA JA 1, 5, 10 ESITÄYTETTYÄ RUISKUA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 5,5 mikrogrammaa follitropiinialfaa, joka vastaa 75 IU:ta. Jokainen ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 75 IU.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, metioniini, polysorbaatti 20, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten).

Liuotin injektionestettä varten: injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
1 esitäytetty ruisku, jossa on 1 ml liuotinta.

5 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
5 esitäytettyä ruiskua, joissa on kussakin 1 ml liuotinta.

10 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
10 esitäytettyä ruiskua, joissa on kussakin 1 ml liuotinta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. Erityiset säilytysolosuhteet

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/025 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
1 esitäytetty ruisku liuotinta

EU/1/95/001/026 5 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
5 esitäytettyä ruiskua liuotinta

EU/1/95/001/027 10 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
10 esitäytettyä ruiskua liuotinta

13. ERÄNUMERO

Erä
Liuottimen erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

gonal-f 75 iu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-F 75 IU, INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
follitropiinialfa
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

75 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-f 75 IU, LIUOTIN, ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin injektiota varten käytettäväksi GONAL-f-kuiva-aineen kanssa injektioneesteisiin käytettävä vesi.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml/esitäytetty ruisku.

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, RASIASSA 1 INJEKTIOPULLO JA 1 ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää 87 mikrogrammaa follitropiinialfaa, joka vastaa 1 200 IU:ta.
Jokainen ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 600 IU.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten).
Liuotin injektionestettä varten: injektionesteisiin käytettävä vesi, bentsyylialkoholi 0,9 %.
Esitätetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.
1 esitätetty ruisku, jossa on 2 ml liuotinta.
15 kertakäyttöistä, FSH-asteikolla varustettua ruiskua pistosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Moniannosinjektiota varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Liuotinta sisältävää esitätettyä ruiskua tulee käyttää ainoastaan kuiva-aineen liuottamiseen.
Liuotettua valmistetta sisältävää injektiopulloa saa käyttää vain yhden potilaan hoitoon.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä liuotuksen jälkeen alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 28 päivän kuluttua.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/021 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
1 esitäytetty ruisku liuotinta
15 kertakäyttöistä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä
Liuottimen erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

gonal-f 1050 iu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten
follitropiinialfa
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. LIUOTUSPÄIVÄMÄÄRÄ

Pvm:

5. ERÄNUMERO

Lot

6. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 200 IU/injektiopullo

7. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, LIUOTIN, ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin käytettäväksi GONAL-f 1050 IU/1,75 ml:n kanssa
injektioneesteisiin käytettävä vesi, bentsyylialkoholi 0,9 %

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml/esitäytetty ruisku

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, RASIASSA 1 INJEKTIOPULLO JA 1 ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 450 IU/0,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen moniannosinjektiopullo sisältää 44 mikrogrammaa follitropiinialfaa, joka vastaa 600 IU:ta
Jokainen ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältää 600 IU:

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten) ja natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten).
Liuotin injektionestettä varten: injektionesteisiin käytettävä vesi, bentsyylialkoholi 0,9 %.
Esitätetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.
1 esitätetty ruisku, jossa on 1 ml liuotinta.
6 kertakäyttöistä, FSH-asteikolla varustettua ruiskua pistosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Moniannosinjektiota varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Liuotinta sisältävää esitätettyä ruiskua tulee käyttää ainoastaan kuiva-aineen liuottamiseen.
Liuotettua valmistetta sisältävää injektiopulloa saa käyttää vain yhden potilaan hoitoon.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä liuotuksen jälkeen alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämättä jäänyt liuos 28 päivän kuluttua.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/031 1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
1 esitäytetty ruisku liuotinta
6 kertakäyttöistä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä
Liuottimen erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

gonal-f 450 iu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-f 450 IU/0,75 ML, INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 450 IU/0,75 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten
follitropiinialfa
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. LIUOTUSPÄIVÄMÄÄRÄ

Pvm:

5. ERÄNUMERO

Lot

6. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

600 IU/injektiopullo

7. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-f 450 IU/0,75 ML, LIUOTIN, ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin käytettäväksi GONAL-f 450 IU/0,75 ml:n kanssa
injektionesteisiin käytettävä vesi, bentsyylialkoholi 0,9 %

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml/esitäytetty ruisku

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 150 IU/0,24 ML KYNÄ, RASIASSA 1 ESITÄYTETTY KYNÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 150 IU (vastaa 11 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,24 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten), natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.
1 esitäytetty moniannoskynä
4 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana lääkettä voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Avaamisen jälkeen lääkettä tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/036 injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
4 neulaa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

gonal-f 150 iu/0,24 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

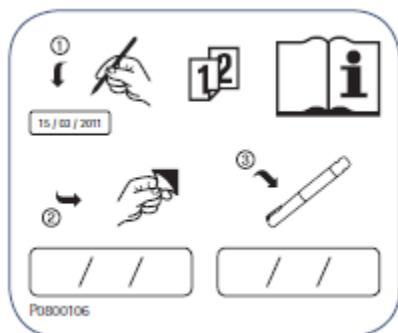
18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KYNÄSSÄ OLEVAT MERKINNÄT

GONAL-f 150 IU/0,24 ML KYNÄ, TARRA

Kynään lisätään tarra, johon potilas voi kirjoittaa käyttöönottopäivän



PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-F150 IU/0,24 ML KYNÄ, KYNÄN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f150 IU/0,24 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 IU/0,24 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 300 IU/0,48 ML KYNÄ, RASIASSA 1 ESITÄYTETTY KYNÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 300 IU (vastaa 22 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,48 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten), natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.
1 esitäytetty moniannoskynä
8 injektioneulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana lääkettä voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Avaamisen jälkeen lääkettä tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/033 injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
8 neulaa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

gonal-f 300 iu/0,48 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

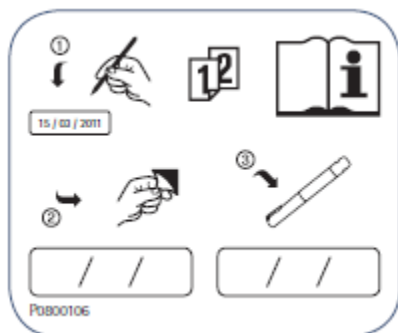
18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KYNÄSSÄ OLEVAT MERKINNÄT

GONAL-f 300 IU/0,48 ML KYNÄ, TARRA

Kynään lisätään tarra, johon potilas voi kirjoittaa käyttöönottopäivän



PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-F 300 IU/0,48 ML KYNÄ, KYNÄN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 IU/0,48 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

GONAL-f 450 IU/0,72 ML, RASIASSA 1 ESITÄYTETTY KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 450 IU (vastaa 33 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,72 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten), natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.
1 esitäytetty moniannoskynä
12 injektioneulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana lääkettä voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Avaamisen jälkeen lääkettä tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/034 injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
12 neulaa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

gonal-f 450 iu/0,72 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

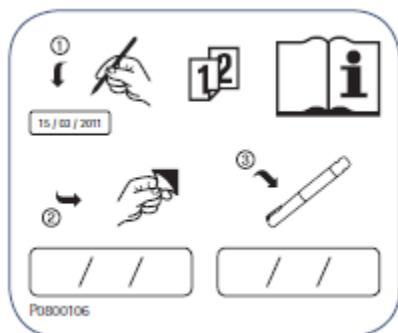
18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KYNÄSSÄ OLEVAT MERKINNÄT

GONAL-f 450 IU/0,72 ML KYNÄ, TARRA

Kynään lisätään tarra, johon potilas voi kirjoittaa käyttöönottopäivän.



PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-F 450 IU/0,72 ML KYNÄ, KYNÄN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

450 IU/0,72 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**GONAL-f 900 IU/1,44 ML, RASIASSA 1 ESITÄYTETTY KYNÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen esitäytetty moniannoskynä sisältää 900 IU (vastaa 66 mikrogrammaa) follitropiinialfaa
1,44 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti,
dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli, väkevä fosforihappo (pH:n säätämistä varten),
natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.
1 esitäytetty moniannoskynä
20 injektioneulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana lääkettä voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Avaamisen jälkeen lääkettä tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/95/001/035 injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
20 neulaa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

gonal-f 900 iu/1,44 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

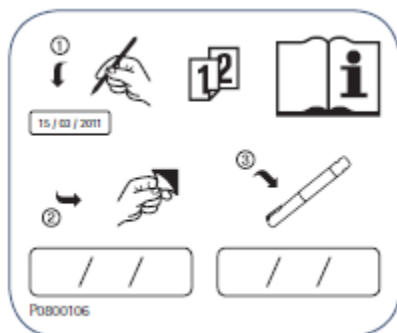
18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KYNÄSSÄ OLEVAT MERKINNÄT

GONAL-f 900 IU/1,44 ML KYNÄ, TARRA

Kynään lisätään tarra, johon potilas voi kirjoittaa käyttöönottopäivän.



PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
GONAL-F 900 IU/1,44 ML KYNÄ, KYNÄN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
follitropiinialfa
Ihon alle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 28 vuorokauden kuluessa ensimmäisestä käyttökerrasta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

900 IU/1,44 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääkettä nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkeliä stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkelia stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenyhteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloitten tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.

- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten GONAL-f pistetään ennen kuin pistät sitä itse.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti tämän selosteen lopussa olevat ohjeet ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin arvion perusteella.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmistelee munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta. Odotettavissa olevana seurauksena saattaa siitä huolimatta olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylireagoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehääsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haattavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haattavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haattavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haattavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haattavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haattavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haattavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haattavaikutuksia, kerro niistä lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haattavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haattavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haattavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Lääke tulee antaa välittömästi liuoksen valmistamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

GONAL-f-valmistetta ei pidä antaa muihin lääkeaineisiin sekoitettuna samassa injektiossa, poikkeuksena lutropiinialfa. Tutkimusten mukaan nämä kaksi lääkettä voidaan antaa potilaalle yhteensekoitettuna samassa injektiossa, ilman että siitä koituu haittaa kummallekaan valmisteele.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen injektiopullo sisältää 5,5 mikrogrammaa follitropiinialfa.
- Lopullisen injektio-liuoksen valmistamisen jälkeen jokaisessa millilitrassa liuosta on 75 IU (5,5 mikrogrammaa) follitropiinialfa.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, metioniini, polysorbaatti 20 sekä pH:n säätämistä varten väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi.
- Liuotin on injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- GONAL-f toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, joita käytetään injektioneesteen valmistamiseen.
- Kuiva-aine on valkoinen pelletti lasisessa injektiopullossa.
- Liuotin on väritön neste esitäytetyissä ruiskuissa. Yhdessä ruiskussa on 1 ml.
- GONAL-f toimitetaan 1, 5 tai 10 kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon pakkausissa, joissa on vastaava määrä liuotinta sisältäviä esitäytettyjä ruiskuja. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

- Tässä osassa kerrotaan, miten GONAL-f-kuiva-aine ja -liuotin saatetaan käyttövalmiiksi ja miten liuosta käytetään.
- Lue nämä ohjeet kokonaisuudessaan läpi ennen aloittamista.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.

1. Pese kädet ja etsi puhdas työskentelyalue

- On tärkeää, että kätesi ja käytettävät välineet ovat mahdollisimman puhtaat.
- Hyvä paikka on puhdas pöytä tai keittiön taso.

2. Ota kaikki tarvittavat välineet esille ja aseta ne alustalle:

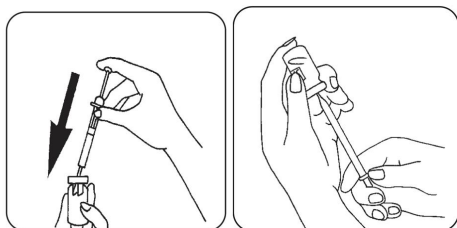
- yksi liuotinta (kirkas neste) sisältävä esitäytetty ruisku
- yksi GONAL-f-kuiva-ainetta (valkoinen kuiva-aine) sisältävä injektiopullo
- yksi neula injektio-liuoksen valmistamista varten
- yksi ohut neula ihonalaisen pistoksen valmistamista varten

Eivät sisälly pakkaukseen:

- kaksi desinfiointiaineella kostutettua lappua
- neula injektio-liuoksen valmistamista varten

3. Liuoksen valmistaminen

- Poista kuiva-aineinjektiopullon suojakorkki sekä esitäytetyn ruiskun suojatulppa.
- Kiinnitä valmistusneula esitäytettyyn ruiskuun, työnnä se kuiva-aineinjektiopulloon ja ruiskuta hitaasti kaikki liuotin Pyörittele pulloa kevyesti poistamatta ruiskua. Älä ravista.
- Tarkista, että liuos on kirkasta eikä sisällä hiukkasia.
- Käännä injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos varovasti takaisin ruiskuun vetämällä mäntää.
- Vedä ruisku pois injektiopullosta ja aseta se alustalle varovasti. Älä koske neulaan äläkä anna neulan koskea mihinkään.



(Jos sinulle on määrätty enemmän kuin yksi GONAL-f injektiopullo, ruiskuta liuos hitaasti seuraavaan kuiva-aineinjektiopulloon, kunnes olet liuottanut sinulle määrätyn määrän kuiva-aineinjektiopulloja. Jos sinulle on määrätty lutropiinialfaa GONAL-f-valmisteen lisäksi, voit myös yhdistää nämä kaksi lääkettä vaihtoehtona niiden pistämiselle erillisinä pistoksina. Kun lutropiinialfa -kuiva-aine on kokonaan liuennut, vedä liuos takaisin ruiskuun ja ruiskuta se edelleen GONAL-f injektiopulloon. Kun kuiva-aine on kokonaan liuennut, vedä liuos takaisin ruiskuun. Jos havaitset liuoksessa hiukkasia tai se ei ole kirkas, älä käytä liuosta. 1 ml:aan liuotinta voidaan liuottaa korkeintaan kolme kuiva-aineinjektiopulloa.)

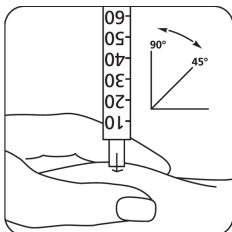
4. Ruiskun valmistelu pistosta varten

- Vaihda ruiskuun ohut neula.
- Poista mahdolliset ilmakuplat: Jos ruiskussa näkyy ilmakuplia, pidä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin, ja naputa ruiskua kevyesti, kunnes kaikki ilma on kertynyt ruiskun yläosaan. Työnnä ruiskun mäntää kunnes ilmakuplat ovat poistuneet.



5. Annoksen pistäminen

- Anna pistos välittömästi: lääkäri tai sairaanhoitaja on jo neuvonut sinulle pistoskohdat (esim. vatsa tai reiden etuosaa). Voit minimoida ihoärsytyksen valitsemalla eri pistoskohdan joka päivä.
- Puhdista pistoskohta desinfiointiaineella kostutetulla lapulla pyörivin liikkein.
- Ota varma ote ihopoimusta ja työnnä neula 45-90 asteen kulmassa nopealla liikkeellä ihoon.
- Ruiskuta liuos ihon alle painamalla mäntää varovasti, kuten sinulle on neuvottu. Älä ruiskuta liuosta verisuoneen. Ruiskuta koko annos rauhallisesti.
- Vedä sen jälkeen neula heti pois ja puhdista iho kuivalla lapulla pyörivin liikkein.



6. Pistoksen jälkeen

Heitä pois kaikki käytetyt välineet: Kun olet antanut pistoksen, hävitä heti kaikki neulat ja tyhjt lasisäiliöt turvallisesti, mieluiten panemalla ne terävien esineiden keräysastiaan. Mikäli valmista lääkeliuosta jää käyttämättä, se on hävitettävä välittömästi.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
GONAL-f-kuiva-aineen ja liuotimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääketta nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkeliä stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhiyytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenyhteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloitten tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia, bentsyylialkoholia ja lateksia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Mukana tulleen liuottimen kanssa valmistettuna tämä lääkevalmiste sisältää 1,23 mg bentsyylialkoholia per yksi 75 IU:n annos, joka vastaa 9,45 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavaa liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (luonnonkumia). Saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Jos olet allerginen näille aineelle, saatavana on annosmuoto (GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten), joka ei sisällä bentsyylialkoholia eikä lateksia.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Valmistettua liuosta voi käyttää useisiin pistoskertoihin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten GONAL-f pistetään ennen kuin pistät sitä itse.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti tämän selosteen lopussa olevat ohjeet ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU), ja ne vastaavat pakkauksessa olevien ruiskujen koon kanssa.

Jos käytät sellaista ruiskua, jossa tilavuus ilmoitetaan millimetreinä (ml) IU-yksiköiden sijasta, voit katsoa allaolevasta taulukosta, mikä on pistettävän annoksen oikea suuruus millilitroina:

Pistettävät annokset (IU)	Pistettävät tilavuudet (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24-48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin arvion perusteella.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmisteleo munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta. Odotettavissa olevana seurauksena saattaa siitä huolimatta olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylitseajoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Käyttövalmista liuosta voi säilyttää enintään 28 päivää.

- Kirjoita GONAL-f-injektiopulloon liuoksen valmistuspäivämäärä.
- Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä injektiopullossa jäljellä olevaa GONAL-f-liuosta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml -kuiva-ainetta ei tule sekoittaa muihin lääkeaineisiin samassa injektiossa. GONAL-f 1050 IU/1,75 ml -kuiva-ainetta ei saa sekoittaa muiden GONAL-f-valmisteiden kanssa samassa injektiopullossa tai ruiskussa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen injektiopullo sisältää 1 200 IU follitropiinialfaa.
- Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1,75 ml:ssä liuosta on 1 050 IU (77 mikrogrammaa) follitropiinialfaa, eli jokaisessa millilitrassa liuosta on 600 IU:ta (44 mikrogrammaa).

- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti sekä pH:n säätämistä varten väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi.
- Liuotin sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä ja bentsyylialkoholia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- GONAL-f toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, joita käytetään injektionesteen valmistamiseen.
- Kuiva-aine on valkoinen pelletti lasisessa moniannosinjektiopullossa.
- Liuotin on väritön neste esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää 2 ml.
- GONAL-f toimitetaan yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon ja yhden liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun pakkauksessa, jossa on 15 kertakäyttöistä ruiskua pistoksia varten. Ruiskuissa on kansainvälisten FSH-yksiköiden (IU) asteikko.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

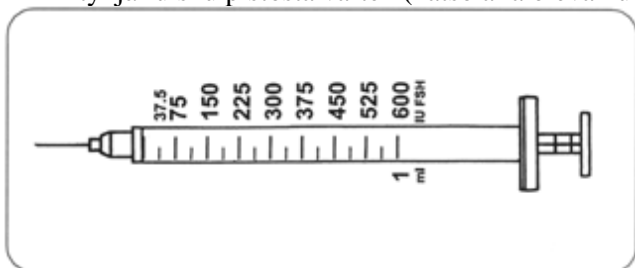
- Tässä osassa kerrotaan, miten GONAL-f-kuiva-aine ja -liuotin saatetaan käyttövalmiiksi ja miten liuosta käytetään.
- Lue nämä ohjeet kokonaisuudessaan läpi ennen aloittamista.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.

1. Pese kädet ja etsi puhdas työskentelyalue

- On tärkeää, että kätesi ja käytettävät välineet ovat mahdollisimman puhtaat.
- Hyvä paikka on puhdas pöytä tai keittiön taso.

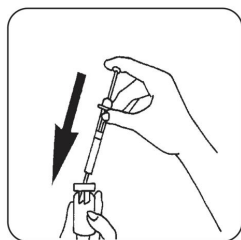
2. Ota kaikki tarvittavat välineet esille ja aseta ne alustalle:

- kaksi desinfiointiaineella kostutettua lappua
- liuotinta (kirkas neste) sisältävä esitäytetty ruisku
- GONAL-f-valmistetta (valkoinen kuiva-aine) sisältävä injektiopullo
- tyhjä ruisku pistosta varten (katso alla oleva kuva)



3. Liuoksen valmistaminen

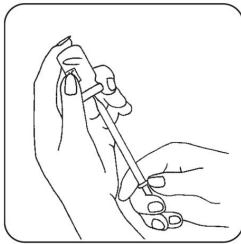
- Poista kuiva-aineinjektiopullon suojakorkki ja esitäytetyn ruiskun suojatulppa.
- Ota esitäytetty ruisku, työnnä neula kuiva-aineinjektiopulloon ja ruiskuta hitaasti kaikki liuotin kuiva-aineinjektiopulloon.
- Vedä ruisku pois injektiopullosta ja hävitä se (laita suojatulppa paikoilleen loukkaantumisten välttämiseksi).
- Tämä injektiopullo sisältää useamman annoksen GONAL-f-valmistetta. Sinun on käytettävä tätä injektiopulloa useamman päivän ajan ja sinun on vedettävä päivittäin ainoastaan sinulle määrätty annos.



4. Ruiskun valmistelu pistosta varten

- Pyörittele varovasti GONAL-f-injektiopulloa, joka valmisteltiin kohdassa 3. Älä ravista sitä. Tarkista, että liuos on kirkasta eikä sisällä hiukkasia.
- Ota injektioruisku ja täytä se ilmalla vetämällä mäntää oikeaan kansainvälisinä yksikköinä ilmoitettuun annokseen saakka (IU:ta FSH:ta).

- Työnnä neula pulloon, käännä injektiopullo ylösalaisin ja paina ilma ruiskusta injektiopulloon.
- Vedä sinulle määrätty annos GONAL-f-valmistetta pistokseen käytettävään ruiskuun vetämällä mäntä oikean annoksen kohdalle (IU:ta FSH:ta).



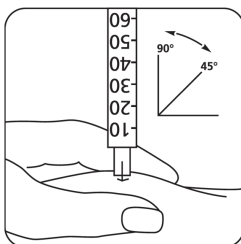
5. Ilmakuplien poistaminen

- Jos ruiskussa näkyy ilmakuplia, pidä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin ja naputa ruiskua kevyesti, kunnes kaikki ilma on kertynyt ruiskun yläosaan. Paina ruiskun mäntää kunnes ilmakuplat ovat poistuneet.



6. Annoksen pistäminen

- Anna pistos välittömästi: lääkäri tai sairaanhoitaja on jo neuvonut sinulle pistoskohdat (esim. vatsa, reiden etuosa). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.
- Puhdista pistoskohta desinfiointiaineella kostutetulla lapulla pyörivin liikkein.
- Nipistä iho tukevasti poimulle ja työnnä neula 45-90 asteen kulmassa nopealla liikkeellä ihoon.
- Ruiskuta liuos ihon alle painamalla mäntää varovasti, kuten sinulle on neuvottu. Älä ruiskuta liuosta verisuoneen. Ruiskuta koko annos rauhallisesti.
- Vedä sen jälkeen neula heti pois ja puhdista iho desinfiointiaineella kostutetulla lapulla pyörivin liikkein.



7. Pistoksen jälkeen

- Kun olet antanut pistoksen, hävitä heti käytetyt ruiskut turvallisesti, mieluiten panemalla ne terävien esineiden keräysastiaan.
- Säilytä valmista liuosta sisältävä injektiopullo turvallisessa paikassa. Voit tarvita sitä myöhemmin. Valmis liuos on vain henkilökohtaiseen käyttöösi eikä sitä saa antaa muille potilaille.
- Toista kohdat 4-7 ottaessasi seuraavia pistoksia valmiista liuoksesta.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 450 IU/0,75 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääkettä nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkelia stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhiyytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenyhteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloitten tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia, bentsyylialkoholia ja lateksia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Mukana tulleen liuottimen kanssa valmistettuna tämä lääkevalmiste sisältää 1,23 mg bentsyylialkoholia per yksi 75 IU:n annos, joka vastaa 9,45 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavaa liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (luonnonkumia). Saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Jos olet allerginen näille aineelle, saatavana on annosmuoto (GONAL-f 75 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten), joka ei sisällä bentsyylialkoholia eikä lateksia.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Valmistettua liuosta voi käyttää useisiin pistoskertoihin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten GONAL-f pistetään ennen kuin pistät sitä itse.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti tämän selosteen lopussa olevat ohjeet ”GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU), ja ne vastaavat pakkauksessa olevien ruiskujen koon kanssa.

Jos käytät sellaista ruiskua, jossa tilavuus ilmoitetaan millimetreinä (ml) IU-yksiköiden sijasta, voit katsoa allaolevasta taulukosta, mikä on pistettävän annoksen oikea suuruus millilitroina:

Pistettävät annokset (IU)	Pistettävät tilavuudet (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24-48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys tai käyttää jotakin muuta lääketieteellisesti avustettua lisääntymismenetelmää lääkärin arvion perusteella.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmisteleo munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta. Odotettavissa olevana seurauksena saattaa siitä huolimatta olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylitseajoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä liuottamaton tuote alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Käyttövalmista liuosta voi säilyttää enintään 28 päivää.

- Kirjoita GONAL-f-injektiopulloon liuoksen valmistuspäivämäärä.
- Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä injektiopullossa jäljellä olevaa GONAL-f-liuosta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml -kuiva-ainetta ei tule sekoittaa muihin lääkeaineisiin samassa injektiossa. GONAL-f 450 IU/0,75 ml -kuiva-ainetta ei saa sekoittaa muiden GONAL-f-valmisteiden kanssa samassa injektiopullossa tai ruiskussa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen injektiopullo sisältää 600 IU follitropiinialfaa.
- Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 0,75 ml:ssä liuosta on 450 IU (33 mikrogrammaa) follitropiinialfaa, eli jokaisessa millilitrassa liuosta on 600 IU:ta (44 mikrogrammaa).
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti sekä pH:n säätämistä varten väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi.
- Liuotin sisältää injektionesteisiin käytettävää vettä ja bentsyylialkoholia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- GONAL-f toimitetaan injektiokuiva-aineena ja liuottimena, joita käytetään injektionesteen valmistamiseen.
- Kuiva-aine on valkoinen pelletti lasisessa moniannosinjektiopullossa.
- Liuotin on väritön neste esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää 1 ml.
- GONAL-f toimitetaan yhden kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon ja yhden liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun pakkauksessa, jossa on 6 kertakäyttöistä ruiskua pistoksia varten. Ruiskuissa on kansainvälisten FSH-yksiköiden (IU) asteikko.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

GONAL-f-kuiva-aineen ja liuottimen saattaminen käyttövalmiiksi ja liuoksen käyttäminen

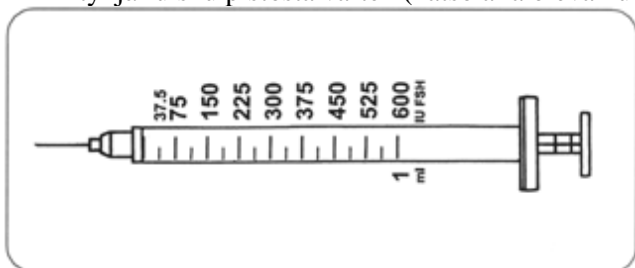
- Tässä osassa kerrotaan, miten GONAL-f-kuiva-aine ja -liuotin saatetaan käyttövalmiiksi ja miten liuosta käytetään.
- Lue nämä ohjeet kokonaisuudessaan läpi ennen aloittamista.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.

1. Pese kädet ja etsi puhdas työskentelyalue

- On tärkeää, että kätesi ja käytettävät välineet ovat mahdollisimman puhtaat.
- Hyvä paikka on puhdas pöytä tai keittiön taso.

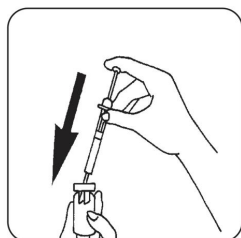
2. Ota kaikki tarvittavat välineet esille ja aseta ne alustalle:

- kaksi desinfiointiaineella kostutettua lappua
- liuotinta (kirkas neste) sisältävä esitäytetty ruisku
- GONAL-f-valmistetta (valkoinen kuiva-aine) sisältävä injektiopullo
- tyhjä ruisku pistosta varten (katso alla oleva kuva)



3. Liuoksen valmistaminen

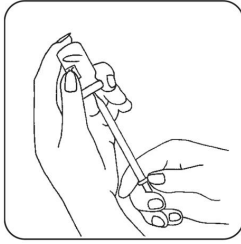
- Poista kuiva-aineinjektiopullon suojakorkki ja esitäytetyn ruiskun suojatulppa.
- Ota esitäytetty ruisku, työnnä neula kuiva-aineinjektiopulloon ja ruiskuta hitaasti kaikki liuotin kuiva-aineinjektiopulloon.
- Vedä ruisku pois injektiopullosta ja hävitä se (laita suojatulppa paikoilleen loukkaantumisten välttämiseksi).
- Tämä injektiopullo sisältää useamman annoksen GONAL-f-valmistetta. Sinun on käytettävä tätä injektiopulloa useamman päivän ajan ja sinun on vedettävä päivittäin ainoastaan sinulle määrätty annos.



4. Ruiskun valmistelu pistosta varten

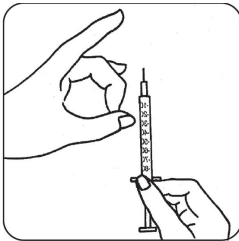
- Pyörittele varovasti GONAL-f-injektiopulloa, joka valmisteltiin kohdassa 3. Älä ravista sitä. Tarkista, että liuos on kirkasta eikä sisällä hiukkasia.
- Ota injektioruisku ja täytä se ilmalla vetämällä mäntää oikeaan kansainvälisinä yksikköinä ilmoitettuun annokseen saakka (IU:ta FSH:ta).

- Työnnä neula pulloon, käännä injektiopullo ylösalaisin ja paina ilma ruiskusta injektiopulloon.
- Vedä sinulle määrätty annos GONAL-f-valmistetta pistokseen käytettävään ruiskuun vetämällä mäntä oikean annoksen kohdalle (IU:ta FSH:ta).



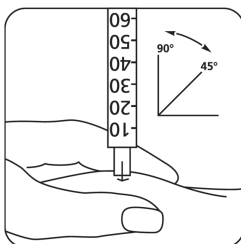
5. Ilmakuplien poistaminen

- Jos ruiskussa näkyy ilmakuplia, pidä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin ja naputa ruiskua kevyesti, kunnes kaikki ilma on kertynyt ruiskun yläosaan. Paina ruiskun mäntää kunnes ilmakuplat ovat poistuneet.



6. Annoksen pistäminen

- Anna pistos välittömästi: lääkäri tai sairaanhoitaja on jo neuvonut sinulle pistoskohdat (esim. vatsa, reiden etuosa). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.
- Puhdista pistoskohta desinfiointiaineella kostutetulla lapulla pyörivin liikkein.
- Nipistä iho tukevasti poimulle ja työnnä neula 45-90 asteen kulmassa nopealla liikkeellä ihoon.
- Ruiskuta liuos ihon alle painamalla mäntää varovasti, kuten sinulle on neuvottu. Älä ruiskuta liuosta verisuoneen. Ruiskuta koko annos rauhallisesti.
- Vedä sen jälkeen neula heti pois ja puhdista iho desinfiointiaineella kostutetulla lapulla pyörivin liikkein.



7. Pistoksen jälkeen

- Kun olet antanut pistoksen, hävitä heti käytetyt ruiskut turvallisesti, mieluiten panemalla ne terävien esineiden keräysastiaan.
- Säilytä valmista liuosta sisältävä injektiopullo turvallisessa paikassa. Voit tarvita sitä myöhemmin. Valmis liuos on vain henkilökohtaiseen käyttöösi eikä sitä saa antaa muille potilaille.
- Toista kohdat 4-7 ottaessasi seuraavia pistoksia valmiista liuoksesta.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 150 IU/0,24 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääkettä nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa”-nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkelia stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa

lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhyttymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenäytteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloiden tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Esitäytettyä kynää voi käyttää useisiin pistoksiin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten esitäytettyä GONAL-f-kynää käytetään lääkkeen pistämiseen.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti ”Käyttöohjeet” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys viemällä siemennestettä kohtuonteloon.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmistelee munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta, mutta odotettavissa olevana seurauksena saattaa olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylireagoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä sylinteriampullissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP/Käyt.viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Se on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Kirjoita esitötettyyn GONAL-f-kynään päivämäärä, jolloin käytit sitä ensimmäisen kerran. Tätä tarkoitusta varten käyttöohjeiden mukana on tarralappu.

- Avattua kynää tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 päivää.
- Älä käytä esitötetyssä kynässä jäljellä olevaa lääkevalmistetta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen esitötetty kynä, jossa on moniannossylinteriampulli, sisältää 150 IU (11 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,24 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli sekä väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Gonal-f on kirkas ja väritön injektioneite esitötetyssä kynässä.
- Se toimitetaan yhden esitötetyn kynän pakkauksessa, jossa on 4 kertakäyttöistä neulaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

ESITÄYTETTY GONAL-f-KYNÄ 150 IU/0,24 ml Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä Follitropiinialfa

Sisällysluettelo

- Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö
Tutustuminen esitäytettyyn GONAL-f-kynään
Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen
Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut
Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen
Vaihe 4 Määrätyn annoksen asettaminen
Vaihe 5 Annoksen pistäminen
Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen
Vaihe 7 Pistoksen jälkeen
Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f-kynän säilyttäminen
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä

- Lue käyttöohjeet ja pakkausseloste, ennen kuin käytät esitäytettyä GONAL-f-kynää.
- Noudata aina näitä käyttöohjeita ja terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi ohjeita, sillä ne saattavat poiketa aiemmista kokemuksistasi. Näiden ohjeiden avulla voidaan ehkäistä hoitovirheitä ja neulanpistosta tai rikkoutuneen lasin aiheuttamasta haavasta johtuvia infektioita.
- Esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu vain pistettäväksi ihon alle.
- Käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää vain, jos terveydenhuollon ammattilainen on opastanut sinua käyttämään sitä oikein.
- Terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka monta esitäytettyä GONAL-f-kynää tarvitset.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.
- **Annosnäytössä** näkyvät numerot tarkoittavat kansainvälisten yksikköjen (IU) määrää ja ilmoittavat follitropiinialfa-annoksen. Terveydenhuollon ammattilainen kertoo, kuinka monta kansainvälistä yksikköä (IU) follitropiinialfaa sinun täytyy pistää joka päivä.
- **Annosnäytön** numeroiden avulla voit:

- a. asettaa sinulle määrätyn annoksen (kuva 1).



Kuva 1

- b. varmistaa koko pistoksen antamisen (kuva 2).



Kuva 2

- c. nähdä toisella kynällä pistettävän annoksen (kuva 3).



Kuva 3

- Irrota neula kynästä aina heti pistoksen antamisen jälkeen.

Älä käytä samaa neulaa uudelleen.

Älä jaa kynää ja/tai neuloja muiden henkilöiden kanssa.

Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos se on pudonnut, tai jos kynässä on murtumia tai vaurioita, sillä se voi aiheuttaa vahinkoa.

Esitötetyyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö

Viimeisellä sivulla on hoitopäiväkirja. Kirjaa hoitopäiväkirjaan pistämäsi annokset. Väärän lääkeannoksen pistäminen saattaa haitata hoitoasi.

- Kirjaa jokaisen pistospäivän järjestysnumero (sarake 1), päiväys (sarake 2), anto aika (sarake 3) ja kynän täyttömäärä (sarake 4).
- Kirjaa sinulle määrätty annos (sarake 5).
- Tarkista ennen pistämistä, että annos on asetettu oikein (sarake 6).
- Pistoksen jälkeen tarkista **annosnäytön** lukema.
- Vahvista, että pistät koko annoksen (sarake 7) tai kirjaa **annosnäytön** lukema, jos se on joku muu kuin ”0” (sarake 8).
- Pistä tarvittaessa lisäannos toisella kynällä asettamalla siihen lukema kohdasta ”Toista pistosta varten asetettava annos” (sarake 8).
- Kirjaa lisäannos sarakkeen ”**Pistettävä annos**” seuraavalle riville (sarake 6).

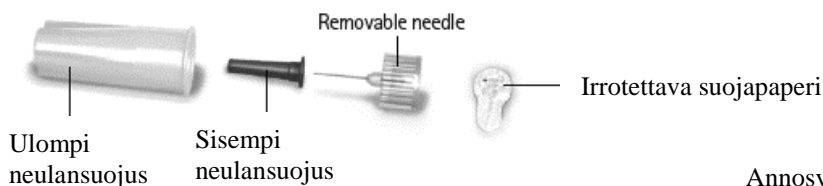
Kun kirjaat hoitopäiväkirjaan päivittäiset pistokset, voit joka päivä varmistaa, että olet saanut koko määrätyn annoksen.

Esimerkki hoitopäiväkirjasta:

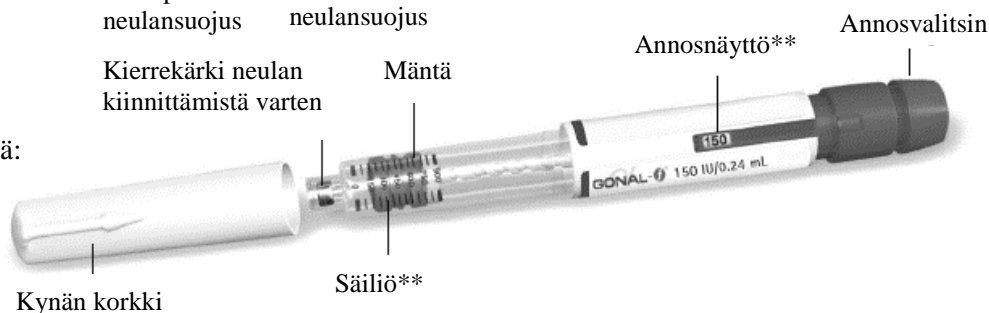
1 Pistospäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Anto aika	4 Kynän täyttömäärä 150 IU/0,24 ml	5 Määrätty annos	6 7 8 Annosnäyttö		
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos	
#1	10/06	7:00	150 IU	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> jos ”0”, annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei ”0”, tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#2	11/06	7:00	150 IU	100	100	<input type="checkbox"/> jos ”0”, annos pistetty	<input checked="" type="checkbox"/> jos ei ”0”, tarvitset toisen pistoksen Pistä annos 50.uudella kynällä
#3	11/06	7:00	150 IU	Lisäys	50	<input checked="" type="checkbox"/> jos ”0”, annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei ”0”, tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Esitötettyyn GONAL-f-kynään tutustuminen

Neula*:



Esitötetty kynä:



*Kuvat ovat esimerkkejä.

**Annosnäytössä ja säiliössä näkyvät numerot tarkoittavat lääkkeen kansainvälisten yksiköiden (IU) määrää.

Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen

1.1 Anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä.

Älä lämmitä kynää mikroaaltouunissa tai muulla tavalla.

1.2 Valmistele puhtas ja tasainen pinta, kuten pöytä tai työtaso, jossa on hyvä valaistus.

1.3 Lisäksi tarvitset (ei sisälly pakkaukseen):

- alkoholipyyhkeitä ja neulojen keräysastian (kuva 4).

1.4 Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne hyvin (kuva 5).

1.5 Ota esitäytetty GONAL-f-kynä ulos pakkauksesta kädelläsi.

Älä käytä työkaluja, sillä ne voivat vaurioittaa kynää.

1.6 Varmista, että esitäytetyssä kynässä lukee GONAL-f.

1.7 Tarkista kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (kuva 6).

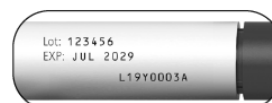
Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos esitäytetyssä kynässä ei lue GONAL-f.



Kuva 4



Kuva 5



Kuva 6

Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut

2.1 Poista kynän korkki vetämällä (kuva 7).

2.2 Tarkista, että lääke on kirkasta ja väritöntä ja ettei se sisällä hiukkasia.

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos lääkkeessä on näkyviä värimuutoksia tai se on sameaa, sillä se voi johtaa infektiin.

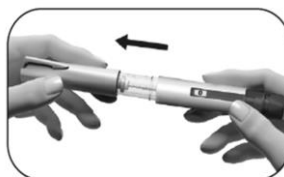
2.3 Varmista, että annosnäyttöön on valittu ”0” (kuva 8).

Valitse pistoskohta:

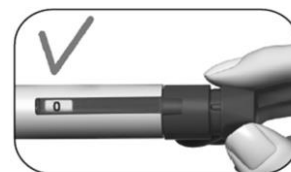
2.4 Terveystieteiden ammattilainen neuvoo sinulle vatsan alueella sijaitsevat pistoskohdat (kuva 9). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.

2.5 Puhdista pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

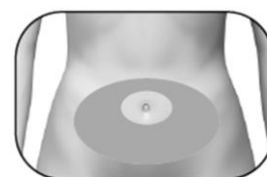
Älä koske tai peitä puhdistettua ihoa.



Kuva 7



Kuva 8



Kuva 9

Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen

Tärkeää: Varmista, että annat jokaisen pistoksen uudella neulalla. Neulojen uudelleenkäyttö voi aiheuttaa infektoita.

3.1 Ota uusi neula. Käytä vain pakkauksen kertakäyttöneuloja.

3.2 Tarkista, että ulompi neulansuojus ei ole vahingoittunut.

3.3 Pidä ulommasta neulansuojuksesta kunnolla kiinni.



Kuva 10

3.4 Tarkista, että ulomman neulansuojuksen irrotettava suojapaperi ei ole vahingoittunut eikä irronnut, ja ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt (kuva 10).

3.5 Irrota suojapaperi (kuva 11).



Kuva 11

Älä käytä neulaa, jos se on vaurioitunut, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos ulompi neulansuojus tai suojapaperi on vahingoittunut tai irronnut. Vanhentuneiden tai vaurioituneiden neulojen tai neulojen, joiden suojapaperi tai ulompi neulansuojus on vahingoittunut, käyttö voi johtaa infektiin. Pane se neulojen keräysastiaan ja ota uusi neula.

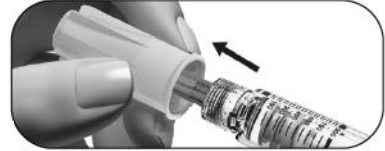
3.6 Kierrä ulompaa neulansuojusta esitetyt GONAL-f-kynän kierrekärkeen niin kauan, että tuntuu lievää vastusta (kuva 12).



Kuva 12

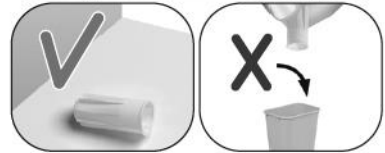
Älä kiinnitä neulaa liian tiukasti, neulaa voi olla vaikea irrottaa pistoksen jälkeen.

3.7 Irrota ulompi neulansuojus vetämällä sitä varovasti (kuva 13).



Kuva 13

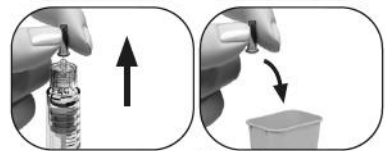
3.8 Pistä se sivuun myöhempää käyttöä varten (kuva 14).



Kuva 14

Älä heitä ulompaa neulansuojusta pois, sillä sen avulla voidaan ehkäistä pistotapaturmia ja infektoita, kun neulaa irrotetaan esitetyistä kynästä.

3.9 Pidä esitettyä GONAL-f-kynää niin, että neula on ylöspäin (kuva 15).



Kuva 15

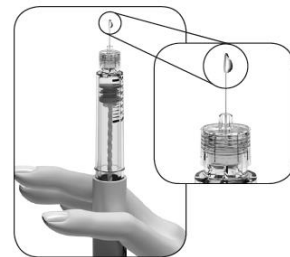
3.10 Irrota varovasti vihreä sisempi suojuus ja heitä se pois (kuva 16).

Kuva 16

Älä aseta vihreää sisempää neulansuojusta uudelleen neulan päälle, sillä se voi johtaa pistotapaturmaan ja infektiin.

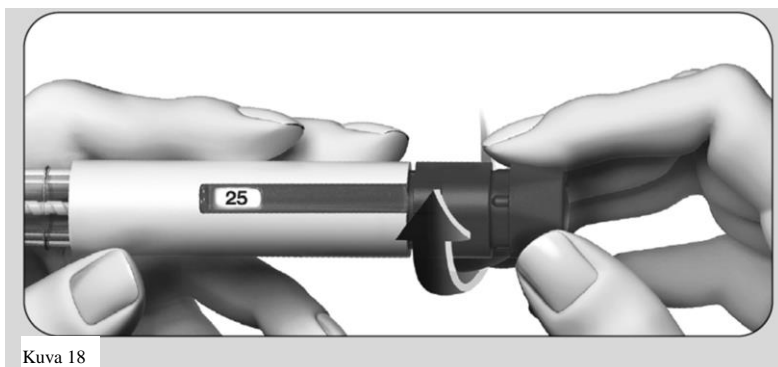
3.11 Tarkista neulankärki huolellisesti nestepisaran (-pisaroiden) varalta.

Jos	Toimi näin
Käytät uutta kynää	Tarkista, onko neulan kärjessä nestepisara (kuva 17). <ul style="list-style-type: none"> • Jos näet nestepisaran, siirry vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen. • Jos et havaitse neulan kärjessä tai sen lähellä pientä pisaraa, sinun on käytävä läpi seuraavalla sivulla esitetyt vaiheet ilman poistamiseksi järjestelmästä.
Käytät kynää uudelleen	Sinun EI tarvitse tarkastaa, onko neulan kärjessä pisara. Siirry suoraan vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen .



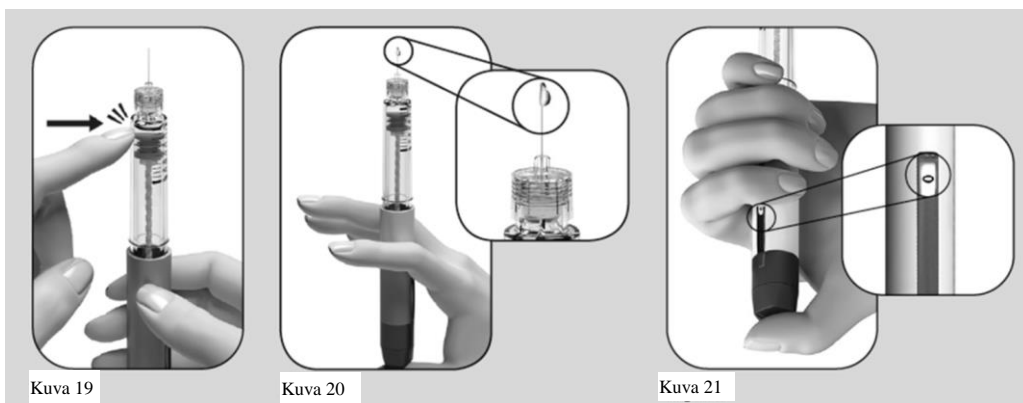
Kuva 17

Jos et havaitse nestepisaraa (-pisaroita) neulan kärjessä tai kärjen lähetyvillä ensimmäisellä käyttökerralla:



Kuva 18

1. Käännä annosvalitsinta varovasti eteenpäin, kunnes **annosnäytössä on lukema "25"** (kuva 18).
 - Voit kääntää annosvalitsinta takaisin päin, jos se on mennyt yli lukeman "25".



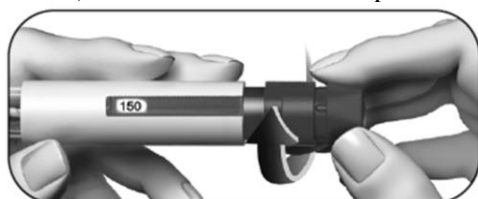
2. Pidä kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.
3. Napauta säiliötä kevyesti (kuva 19).
4. Paina annosvalitsinta **niin pitkälle kuin se menee**. Neulan kärkeen ilmestyy pieni nestepisara (kuva 20).
5. Tarkista, että **annosnäytössä on lukema "0"** (kuva 21).
6. Siirry **vaiheeseen 4: Määrätyn annoksen asettaminen**.

Jos neulan kärkeen ei ilmesty pientä nestepisaraa, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

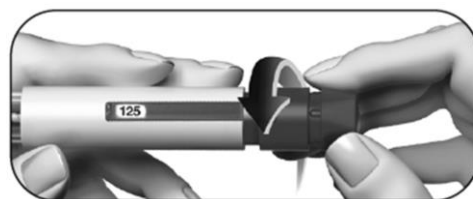
Vaihe 4. Määrätyn annoksen asettaminen

Huomaa: Kynässä on 150 IU:ta follitropiiniä. 150 IU:n kynän kerta-annoksen maksimiasetus on 150 IU:ta. Kerta-annoksen minimiasetus on 12,5 IU:ta ja annosta voidaan nostaa 12,5 IU:n lisäksi.

- 4.1 Käännä annosvalitsinta niin kauan, että haluttu annos näkyy annosnäytössä.
 - Esimerkki: Jos tarvitsemasi annos on 150 IU, varmista että annosnäytössä näkyy "150" (kuva 22). Väärän lääkeannoksen pistäminen voi haitata hoitoasi.



Kuva 22



Kuva 23

- Käännä annosvalitsinta **eteenpäin** annoksen nostamiseksi (kuva 22).
- Voit kääntää annosvalitsinta **taaksepäin**, jos ohitat vahingossa tarvitsemasi annoksen (kuva 23).

4.2. Tarkista, että annosnäytössä näkyy **koko määrätty annos**, ennen kuin siirryt seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 5 Annoksen pistäminen

Tärkeää: Pistä annos terveydenhuollon ammattilaisen neuvomalla tavalla.

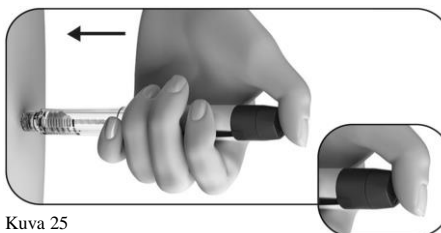
5.1 Työnnä koko neula hitaasti ihoon (kuva 24).



Kuva 24

5.2 Laita peukalo annosvalitsimen päälle.

Paina annosvalitsin hitaasti niin pitkälle kuin se menee, ja pidä sitä painettuna, kunnes koko pistos on annettu (kuva 25).

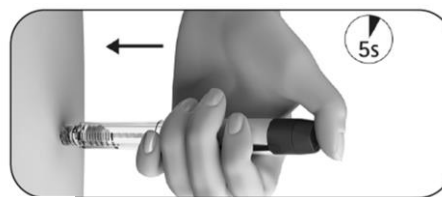


Kuva 25

Huomaa: Mitä suurempi annos, sen kauemmin sen pistäminen kestää.

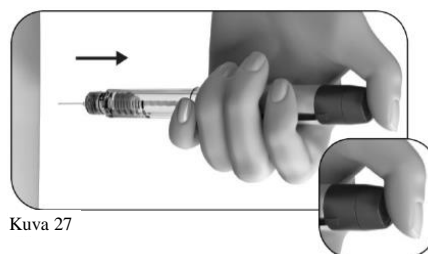
5.3 Pidä annosvalitsin alhaalla vähintään 5 sekuntia ennen kuin poistat neulan ihostasi (kuva 26).

- Annosnäytön lukema on taas "0".
- Vähintään 5 sekunnin kuluttua vedä neula ulos ihosta **samalla kun pidät annosvalitsinta alas painettuna** (kuva 27).
- Kun olet poistanut neulan ihosta, vapauta annosvalitsin.



Kuva 26

Älä vapauta annosvalitsinta ennen kuin olet vetänyt neulan ulos ihosta.

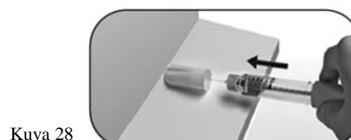


Kuva 27

Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen

6.1 Aseta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle.

6.2 Pidä esitäytettyä GONAL-f-kynää tukevasti toisella kädellä ja työnnä neula ulompaan neulansuojukseen (kuva 28).



Kuva 28

6.3 Paina suojattua neulaa tukevaa alustaa vasten, kunnes kuulet naksahduksen (kuva 29).



Kuva 29

6.4 Tartu ulompaan neulansuojukseen ja irrota neula kiertämällä vastakkaiseen suuntaan (kuva 30).

6.5 Hävitä käytetty neula turvallisesti neulojen keräysastiaan (kuva 31).

Käsittele neulaa varoen pistotapaturmien ehkäisemiseksi.



Kuva 30

Kuva 31

Älä käytä samaa neulaa uudelleen tai jaa sitä muiden kanssa.

Vaihe 7 Pistoksen jälkeen

7.1 Tarkista, että olet antanut koko pistoksen:

- Tarkista, että annosnäytössä näkyy ”0” (kuva 32).

Jos annosnäytössä näkyy ”0”, olet antanut koko pistoksen.

Jos annosnäytössä näkyy lukema, joka on **suurempi kuin ”0”**, esitäytetty GONAL-f-kynä on tyhjä. Et ole saanut koko määrättyä annosta, ja sinun on suoritettava alla oleva vaihe 7.2.



Kuva 32

7.2 Täydennä vajaaksi jäänyttä pistosta (vain tarvittaessa):

- **Annosnäyttö** näyttää puuttuvan määrän, joka sinun on pistettävä uudella kynällä. Tässä esimerkissä puuttuva määrä on ”50” IU (kuva 33).

Toista vaiheet 1–8 uudella kynällä annoksen täydentämiseksi.



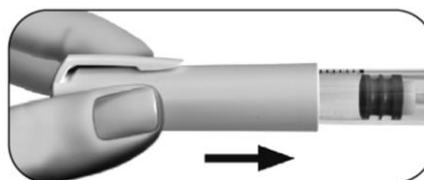
Kuva 33

Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f -kynän säilyttäminen

8.1 Laita korkki takaisin kynään infektioiden ehkäisemiseksi (kuva 34).

8.2 Säilytä kynä korkitettuna turvallisessa paikassa pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

8.3 Kun kynä on tyhjä, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten se hävitetään.



Kuva 34

Älä säilytä kynää, jossa on neula, sillä se voi aiheuttaa infektoita.

Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää uudelleen, jos se on pudonnut, murtunut tai vahingoittunut, sillä siitä voi seurata vammoja.

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Esitötetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

1 Pistöpäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Anto aika	4 Kynän täyttömäärä <small>150 IU/0,24 ml</small>	5 Määrätty annos	6 7 8 Annosnäyttö	
					6 Pistettävä annos	7 8 Toista pistosta varten asetettava annos
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä -
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 300 IU/0,48 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääkettä nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkeliä stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa

lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhyttymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestänäytteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloitten tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Esitötettyä kynää voi käyttää useisiin pistoksiin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten esitötettyä GONAL-f-kynää käytetään lääkkeen pistämiseen.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti ”Käyttöohjeet” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys viemällä siemennestettä kohtuonteloon.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmistele munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta, mutta odotettavissa olevana seurauksena saattaa olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylireagoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä sylinteriampullissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP/Käyt.viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Se on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Kirjoita esitötettyyn GONAL-f-kynään päivämäärä, jolloin käytit sitä ensimmäisen kerran. Tätä tarkoitusta varten käyttöohjeiden mukana on tarralappu.

- Avattua kynää tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 päivää.
- Älä käytä esitötetyssä kynässä jäljellä olevaa lääkevalmistetta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen esitötetty kynä, jossa on moniannossylinteriampulli, sisältää 300 IU (22 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,48 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli sekä väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset (-koot)

- GONAL-f on kirkas ja väritön injektioneste esitötetyssä kynässä.
- Se toimitetaan yhden esitötetyn kynän pakkauksessa, jossa on 8 kertakäyttöistä neulaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

ESITÄYTETTY GONAL-f-KYNÄ 300 IU/0,48 ml Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä Follitropiinialfa

Sisällysluettelo

- Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö
Tutustuminen esitäytettyyn GONAL-f-kynään
Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen
Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut
Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen
Vaihe 4 Määrätyn annoksen asettaminen
Vaihe 5 Annoksen pistäminen
Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen
Vaihe 7 Pistoksen jälkeen
Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f-kynän säilyttäminen
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä

- Lue käyttöohjeet ja pakkausseloste, ennen kuin käytät esitäytettyä GONAL-f-kynää.
- Noudata aina näitä käyttöohjeita ja terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi ohjeita, sillä ne saattavat poiketa aiemmista kokemuksistasi. Näiden ohjeiden avulla voidaan ehkäistä hoitovirheitä ja neulanpistosta tai rikkoutuneen lasin aiheuttamasta haavasta johtuvia infektioita.
- Esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu vain pistettäväksi ihon alle.
- Käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää vain, jos terveydenhuollon ammattilainen on opastanut sinua käyttämään sitä oikein.
- Terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka monta esitäytettyä GONAL-f-kynää tarvitset.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.
- **Annosnäytössä** näkyvät numerot tarkoittavat kansainvälisten yksikköjen (IU) määrää ja ilmoittavat follitropiinialfa-annoksen. Terveydenhuollon ammattilainen kertoo, kuinka monta kansainvälistä yksikköä (IU) follitropiinialfaa sinun täytyy pistää joka päivä.
- **Annosnäytön** numeroiden avulla voit:

- a. asettaa sinulle määrätyn annoksen (kuva 1).



Kuva 1

- b. varmistaa koko pistoksen antamisen (kuva 2).



Kuva 2

- c. nähdä toisella kynällä pistettävän annoksen (kuva 3).



Kuva 3

- Irrota neula kynästä aina heti pistoksen antamisen jälkeen.

Älä käytä samaa neulaa uudelleen.

Älä jaa kynää ja/tai neuloja muiden henkilöiden kanssa.

Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos se on pudonnut, tai jos kynässä on murtumia tai vaurioita, sillä se voi aiheuttaa vahinkoa.

Esitötettyyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö

Viimeisellä sivulla on hoitopäiväkirja. Kirjaa hoitopäiväkirjaan pistämäsi annokset. Väärän lääkeannoksen pistäminen saattaa haitata hoitoasi.

- Kirjaa jokaisen pistospäivän järjestysnumero (sarake 1), päiväys (sarake 2), anto aika (sarake 3) ja kynän täyttömäärä (sarake 4).
- Kirjaa sinulle määrätty annos (sarake 5).
- Tarkista ennen pistämistä, että annos on asetettu oikein (sarake 6).
- Pistoksen jälkeen tarkista **annosnäytön** lukema.
- Vahvista, että pistät koko annoksen (sarake 7) tai kirjaa **annosnäytön** lukema, jos se on joku muu kuin "0" (sarake 8).
- Pistä tarvittaessa lisäannos toisella kynällä asettamalla siihen lukema kohdasta "Toista pistosta varten asetettava annos" (sarake 8).
- Kirjaa lisäannos sarakkeen "**Pistettävä annos**" seuraavalle riville (sarake 6).

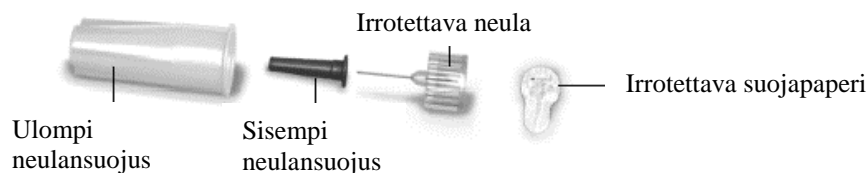
Kun kirjaat hoitopäiväkirjaan päivittäiset pistokset, voit joka päivä varmistaa, että olet saanut koko määrätyn annoksen.

Esimerkki hoitopäiväkirjasta:

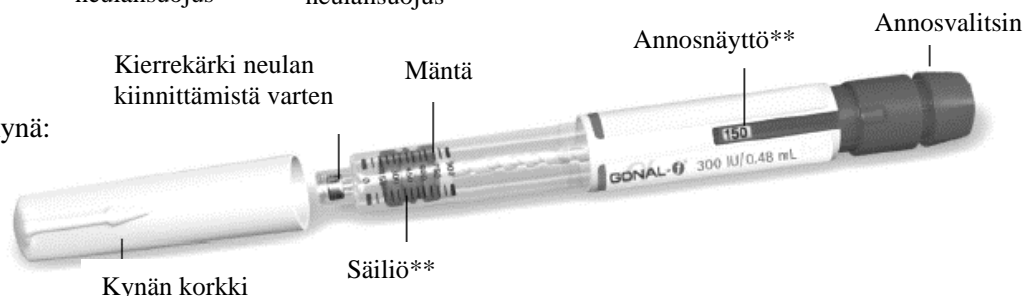
1 Pistopäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Anto aika	4 Kynän täyttömäärä 300 IU/0,48 ml	5 Määrätty annos	6 7 8 Annosnäyttö		
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos	
#1	10/06	7:00	300 IU	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#2	11/06	7:00	300 IU	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#3	12/06/	7:00	300 IU	125	125	<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input checked="" type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annos 75.uudella kynällä
#3	12/06	7:00	300 IU	Lisäys	75	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Esitötettyyn GONAL-f-kynään tutustuminen

Neula*:



Esitötetty kynä:



*Kuvat ovat esimerkkejä.

**Annosnäytössä ja säiliössä näkyvät numerot tarkoittavat lääkkeen kansainvälisten yksiköiden (IU) määrää.

Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen

1.1 Anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä.

Älä lämmitä kynää mikroaaltouunissa tai muulla tavalla.

1.2 Valmistele puhtas ja tasainen pinta, kuten pöytä tai työtaso, jossa on hyvä valaistus.

1.3 Lisäksi tarvitset (ei sisälly pakkaukseen):

- alkoholipyyhkeitä ja neulojen keräysastian (kuva 4).

1.4 Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne hyvin (kuva 5).

1.5 Ota esitäytetty GONAL-f-kynä ulos pakkauksesta kädelläsi.

Älä käytä työkaluja, sillä ne voivat vaurioittaa kynää.

1.6 Varmista, että esitäytetyssä kynässä lukee GONAL-f.

1.7 Tarkista kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (kuva 6).

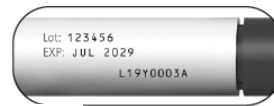
Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos esitäytetyssä kynässä ei lue GONAL-f.



Kuva 4



Kuva 5



Kuva 6

Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut

2.1 Poista kynän korkki vetämällä (kuva 7).

2.2 Tarkista, että lääke on kirkasta ja väritöntä ja ettei se sisällä hiukkasia.

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos lääkkeessä on näkyviä värimuutoksia tai se on sameaa, sillä se voi johtaa infektiin.

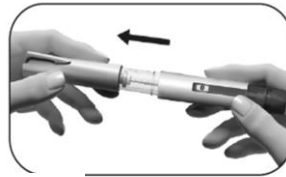
2.3 Varmista, että annosnäyttöön on valittu ”0” (kuva 8).

Valitse pistoskohta:

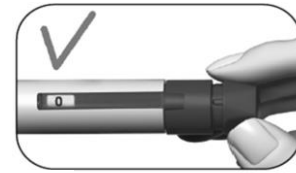
2.4 Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle vatsan alueella sijaitsevat pistoskohdat (kuva 9). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.

2.5 Puhdista pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

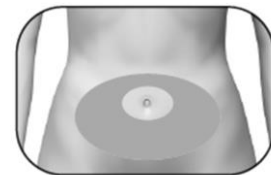
Älä koske tai peitä puhdistettua ihoa.



Kuva 7



Kuva 8



Kuva 9

Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen

Tärkeää: Varmista, että annat jokaisen pistoksen uudella neulalla. Neulojen uudelleenkäyttö voi aiheuttaa infektoita.

3.1 Ota uusi neula. Käytä vain pakkauksen kertakäyttöneuloja.

3.2 Tarkista, että ulompi neulansuojus ei ole vahingoittunut.



Kuva 10

- 3.3 Pidä ulommasta neulansuojuksesta kunnolla kiinni.
- 3.4 Tarkista, että ulomman neulansuojuksen irrotettava suojapaperi ei ole vahingoittunut eikä irronnut, ja ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt (kuva 10).
- 3.5 Irrota suojapaperi (kuva 11).



Kuva 11

Älä käytä neulaa, jos se on vaurioitunut, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos ulompi neulansuojus tai suojapaperi on vahingoittunut tai irronnut. Vanhentuneiden tai vaurioituneiden neulojen tai neulojen, joiden suojapaperi tai ulompi neulansuojus on vahingoittunut, käyttö voi johtaa infekttioon. Pane se neulojen keräysastiaan ja ota uusi neula.

- 3.6 Kierrä ulompaa neulansuojusta esitetyt GONAL-f-kynän kierrekärkeen niin kauan, että tuntuu lievää vastusta (kuva 12).



Kuva 12

Älä kiinnitä neulaa liian tiukasti, neulaa voi olla vaikea irrottaa pistoksen jälkeen.



Kuva 13

- 3.7 Irrota ulompi neulansuojus vetämällä sitä varovasti (kuva 13).



Kuva 14

- 3.8 Pistä se sivuun myöhempää käyttöä varten (kuva 14).



Kuva 15

Älä heitä ulompaa neulansuojusta pois, sillä sen avulla voidaan ehkäistä pistotapaturmia ja infekttioita, kun neulaa irrotetaan esitetyt kynästä.

Kuva 16

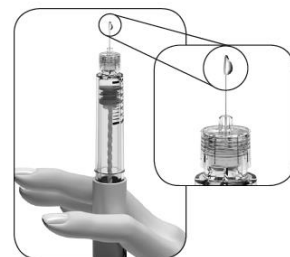
- 3.9 Pidä esitetyt GONAL-f-kynää niin, että neula on ylöspäin (kuva 15).

- 3.10 Irrota varovasti vihreä sisempi suojuus ja heitä se pois (kuva 16).

Älä aseta vihreää sisempää neulansuojusta uudelleen neulan päälle, sillä se voi johtaa pistotapaturmaan ja infekttioon.

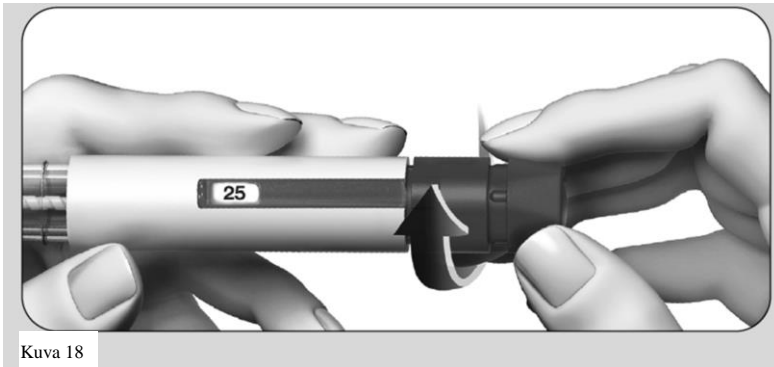
- 3.11 Tarkista neulankärki huolellisesti nestepisaran (-pisaroiden) varalta.

Jos	Toimi näin
Käytät uutta kynää	Tarkista, onko neulan kärjessä nestepisara (kuva 17). <ul style="list-style-type: none"> • Jos näet nestepisaran, siirry vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen. • Jos et havaitse neulan kärjessä tai sen lähellä pientä pisaraa, sinun on käytävä läpi seuraavalla sivulla esitetyt vaiheet ilman poistamiseksi järjestelmästä.
Käytät kynää uudelleen	Sinun EI tarvitse tarkastaa, onko neulan kärjessä pisara. Siirry suoraan vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen .



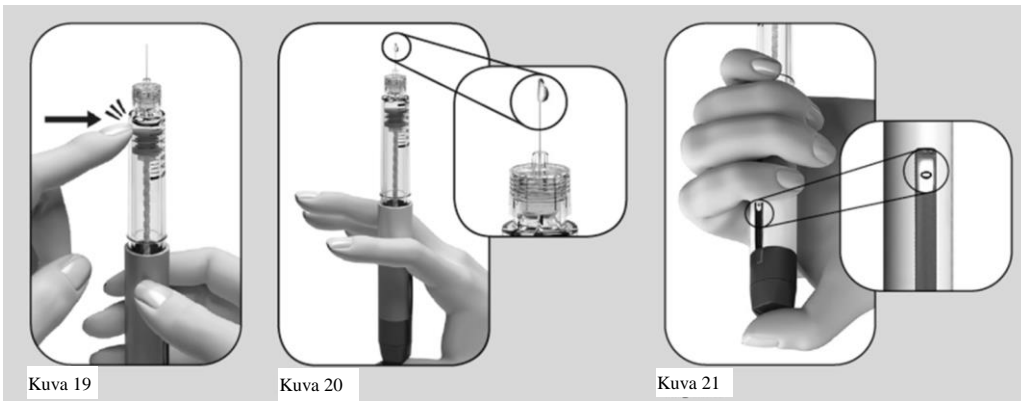
Kuva 17

Jos et havaitse nestepisaraa (-pisaroita) neulan kärjessä tai kärjen lähetyvillä ensimmäisellä käyttökerralla:



Kuva 18

1. Käännä annosvalitsinta varovasti eteenpäin, kunnes **annosnäytössä on lukema "25"** (kuva 18).
 - Voit kääntää annosvalitsinta takaisin päin, jos se on mennyt yli lukeman "25".



Kuva 19

Kuva 20

Kuva 21

2. Pidä kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.
3. Napauta säiliötä kevyesti (kuva 19).
4. Paina annosvalitsinta **niin pitkälle kuin se menee**. Neulan kärkeen ilmestyy pieni nestepisara (kuva 20).
5. Tarkista, että **annosnäytössä on lukema "0"** (kuva 21).
6. Siirry **vaiheeseen 4: Määrätyn annoksen asettaminen**.

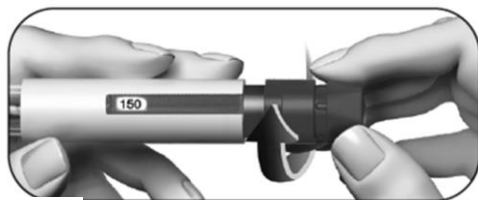
Jos neulan kärkeen ei ilmesty pientä nestepisaraa, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Vaihe 4. Määrätyn annoksen asettaminen

Huomaa: Kynässä on 300 IU:ta follitropiinialfaa. 300 IU:n kynän kerta-annoksen maksimiasetus on 300 IU:ta. Kerta-annoksen minimiasetus on 12,5 IU:ta ja annosta voidaan nostaa 12,5 IU:n lisäyksin.

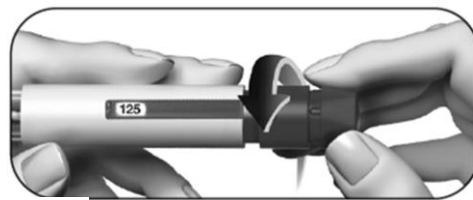
4.1 Käännä annosvalitsinta niin kauan, että haluttu annos näkyy annosnäytössä.

- Esimerkki: Jos tarvitsemasi annos on 150 IU, varmista että annosnäytössä näkyy ”150” (kuva 22). Väärän lääkeannoksen pistäminen voi haitata hoitoasi.



Kuva 22

- Käännä annosvalitsinta **eteenpäin** annoksen nostamiseksi (kuva 22).



Kuva 23

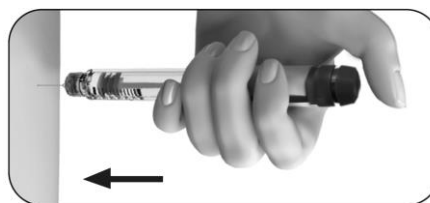
- Voit kääntää annosvalitsinta **taaksepäin**, jos ohitat vahingossa tarvitsemasi annoksen (kuva 23).

4.2 Tarkista, että annosnäytössä näkyy **koko määrätty annos**, ennen kuin siirryt seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 5 Annoksen pistäminen

Tärkeää: Pistä annos terveydenhuollon ammattilaisen neuvomalla tavalla.

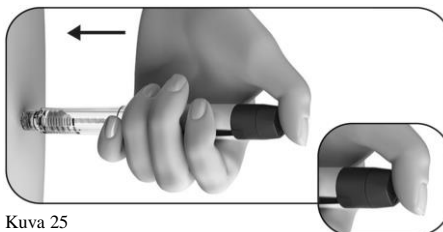
5.1 Työnnä koko neula hitaasti ihoon (kuva 24).



Kuva 24

5.2 Laita peukalo annosvalitsimen päälle.

Paina annosvalitsin hitaasti niin pitkälle kuin se menee, ja pidä sitä painettuna, kunnes koko pistos on annettu (kuva 25).

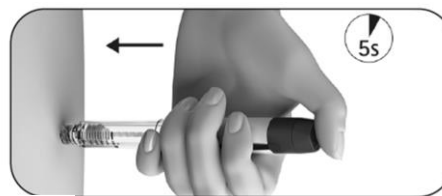


Kuva 25

Huomaa: Mitä suurempi annos, sen kauemmin sen pistäminen kestää.

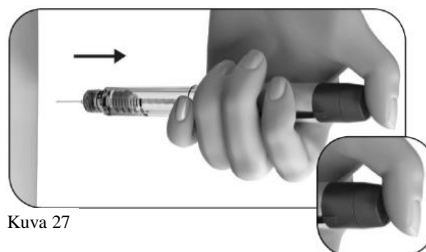
5.3 Pidä annosvalitsin alhaalla vähintään 5 sekuntia ennen kuin poistat neulan ihostasi (kuva 26).

- Annosnäytön lukema on taas ”0”.
- Vähintään 5 sekunnin kuluttua vedä neula ulos ihosta **samalla kun pidät annosvalitsinta alas painettuna** (kuva 27).
- Kun olet poistanut neulan ihosta, vapauta annosvalitsin.



Kuva 26

Älä vapauta annosvalitsinta ennen kuin olet vetänyt neulan ulos ihosta.



Kuva 27

Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen

- 6.1 Aseta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle.
- 6.2 Pidä esitäytettyä GONAL-f-kynää tukevasti toisella kädellä ja työnnä neula ulompaan neulansuojukseen (kuva 28).
- 6.3 Paina suojattua neulaa tukevaa alustaa vasten, kunnes kuulet naksahduksen (kuva 29).
- 6.4 Tartu ulompaan neulansuojukseen ja irrota neula kiertämällä vastakkaiseen suuntaan (kuva 30).
- 6.5 Hävitä käytetty neula turvallisesti neulojen keräysastiaan (kuva 31). Käsittele neulaa varoen pistotapaturmien ehkäisemiseksi.



Kuva 28



Kuva 29



Kuva 30

Kuva 31

Älä käytä samaa neulaa uudelleen tai jaa sitä muiden kanssa.

Vaihe 7 Pistoksen jälkeen

- 7.1 Tarkista, että olet antanut koko pistoksen:

- Tarkista, että annosnäytössä näkyy ”0” (kuva 32).

Jos annosnäytössä näkyy ”0”, olet antanut koko pistoksen.

Jos annosnäytössä näkyy lukema, joka on **suurempi kuin ”0”**, esitäytetty GONAL-f-kynä on tyhjä. Et ole saanut koko määrättyä annosta, ja sinun on suoritettava alla oleva vaihe 7.2.



Kuva 32

- 7.2 Täydennä vajaaksi jäänyttä pistosta (vain tarvittaessa):

- **Annosnäyttö** näyttää puuttuvan määrän, joka sinun on pistettävä uudella kynällä. Tässä esimerkissä puuttuva määrä on ”50” IU (kuva 33).

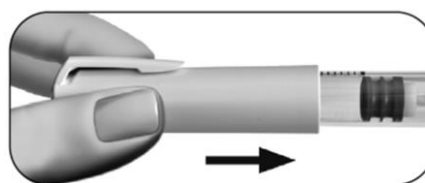
Toista vaiheet 1–8 uudella kynällä annoksen täydentämiseksi.



Kuva 33

Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f -kynän säilyttäminen

- 8.1 Laita korkki takaisin kynään infektioiden ehkäisemiseksi (kuva 34).
- 8.2 Säilytä kynä korkitettuna turvallisessa paikassa pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.
- 8.3 Kun kynä on tyhjä, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten se hävitetään.



Kuva 34

Älä säilytä kynää, jossa on neula, sillä se voi aiheuttaa infektiota.

Älä käytä esitätettyä GONAL-f-kynää uudelleen, jos se on pudonnut, murtunut tai vahingoittunut, sillä siitä voi seurata vammoja.

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Esitätetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

1 Pistöpäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Antoaika	4 Kynän täyttömäärä <small>300 IU/0,48 ml</small>	5 Määrätty annos	6 7 8 Annosnäyttö	
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä -
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	300IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 450 IU/0,72 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääketta nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkeliä stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa

lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhiytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenäytteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloiden tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Esitötettyä kynää voi käyttää useisiin pistoksiin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten esitötettyä GONAL-f-kynää käytetään lääkkeen pistämiseen.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti ”Käyttöohjeet” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys viemällä siemennestettä kohtuonteloon.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmistele munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta, mutta odotettavissa olevana seurauksena saattaa olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylireagoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipua, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipua, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä sylinteriampullissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP/Käyt.viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Se on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Kirjoita esitötettyyn GONAL-f-kynään päivämäärä, jolloin käytit sitä ensimmäisen kerran. Tätä tarkoitusta varten käyttöohjeiden mukana on tarralappu.

- Avattua kynää tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 päivää.
- Älä käytä esitötetyssä kynässä jäljellä olevaa lääkevalmistetta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen esitötetty kynä, jossa on moniannossylinteriampulli, sisältää 450 IU (33 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 0,72 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli sekä väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- GONAL-f on kirkas ja väritön injektioneste esitötetyssä kynässä.
- Se toimitetaan yhden esitötetyn kynän pakkauksessa, jossa on 12 kertakäyttöistä neulaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

ESITÄYTETTY GONAL-f-KYNÄ 450 IU/0,72 ml Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä Follitropiinialfa

Sisällysluettelo

- Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö
Tutustuminen esitäytettyyn GONAL-f-kynään
Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen
Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut
Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen
Vaihe 4 Määrätyn annoksen asettaminen
Vaihe 5 Annoksen pistäminen
Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen
Vaihe 7 Pistoksen jälkeen
Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f-kynän säilyttäminen
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä

- Lue käyttöohjeet ja pakkausseloste, ennen kuin käytät esitäytettyä GONAL-f-kynää.
- Noudata aina näitä käyttöohjeita ja terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi ohjeita, sillä ne saattavat poiketa aiemmista kokemuksistasi. Näiden ohjeiden avulla voidaan ehkäistä hoitovirheitä ja neulanpistosta tai rikkoutuneen lasin aiheuttamasta haavasta johtuvia infektioita.
- Esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu vain pistettäväksi ihon alle.
- Käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää vain, jos terveydenhuollon ammattilainen on opastanut sinua käyttämään sitä oikein.
- Terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka monta esitäytettyä GONAL-f-kynää tarvitset.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.
- **Annosnäytössä** näkyvät numerot tarkoittavat kansainvälisten yksikköjen (IU) määrää ja ilmoittavat follitropiinialfa-annoksen. Terveydenhuollon ammattilainen kertoo, kuinka monta kansainvälistä yksikköä (IU) follitropiinialfaa sinun täytyy pistää joka päivä.
- **Annosnäytön** numeroiden avulla voit:

- a. asettaa sinulle määrätyn annoksen (kuva 1).



Kuva 1

- b. varmistaa koko pistoksen antamisen (kuva 2).



Kuva 2

- c. nähdä toisella kynällä pistettävän annoksen (kuva 3).



Kuva 3

- Irrota neula kynästä aina heti pistoksen antamisen jälkeen.

Älä käytä samaa neulaa uudelleen.

Älä jaa kynää ja/tai neuloja muiden henkilöiden kanssa.

Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos se on pudonnut, tai jos kynässä on murtumia tai vaurioita, sillä se voi aiheuttaa vahinkoa.

Esitötettyyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö

Viimeisellä sivulla on hoitopäiväkirja. Kirjaa hoitopäiväkirjaan pistämäsi annokset. Väärän lääkeannoksen pistäminen saattaa haitata hoitoasi.

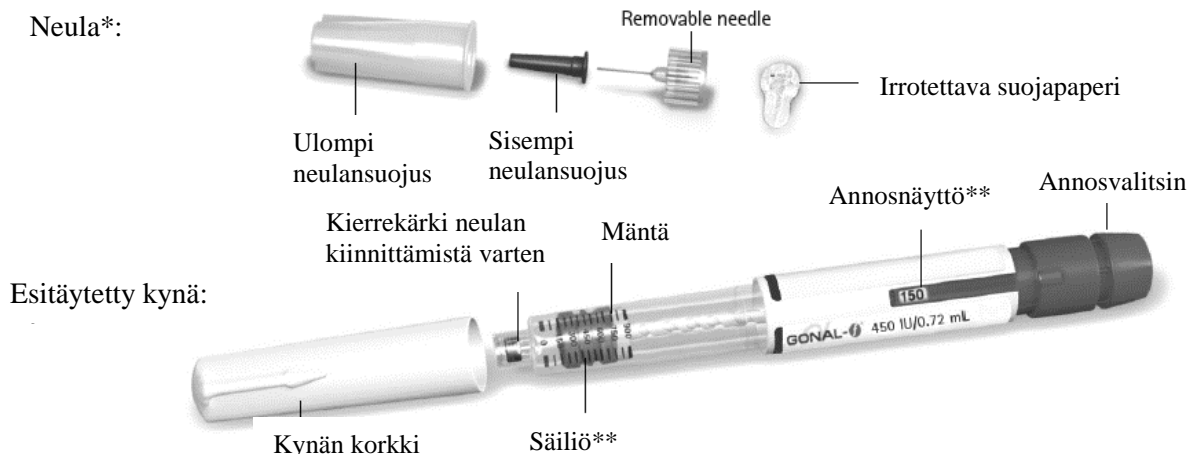
- Kirjaa jokaisen pistospäivän järjestysnumero (sarake 1), päiväys (sarake 2), anto aika (sarake 3) ja kynän täyttömäärä (sarake 4).
- Kirjaa sinulle määrätty annos (sarake 5).
- Tarkista ennen pistämistä, että annos on asetettu oikein (sarake 6).
- Pistoksen jälkeen tarkista **annosnäytön** lukema.
- Vahvista, että pistät koko annoksen (sarake 7) tai kirjaa **annosnäytön** lukema, jos se on joku muu kuin "0" (sarake 8).
- Pistä tarvittaessa lisäannos toisella kynällä asettamalla siihen lukema kohdasta "Toista pistosta varten asetettava annos" (sarake 8).
- Kirjaa lisäannos sarakkeen "**Pistettävä annos**" seuraavalle riville (sarake 6).

Kun kirjaat hoitopäiväkirjaan päivittäiset pistokset, voit joka päivä varmistaa, että olet saanut koko määrätyn annoksen.

Esimerkki hoitopäiväkirjasta:

1 Pistospäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Anto aika	4 Kynän täyttömäärä 450 IU/0,72 ml	5 Määrätty annos	6 7 Annosnäyttö		8
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos	
#1	10/06	7:00	450 IU	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#2	11/06	7:00	450 IU	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#3	12/06/	7:00	450 IU	175	175	<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input checked="" type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annos 75.uudella kynällä
#3	12/06	7:00	450 IU	Lisäys	75	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Esitötettyyn GONAL-f-kynään tutustuminen



*Kuvat ovat esimerkkejä.

**Annosnäytössä ja säiliössä näkyvät numerot tarkoittavat lääkkeen kansainvälisten yksiköiden (IU) määrää.

Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen

1.1 Anna esitäytetyn kynän lämmentä huoneenlämpöiseksi vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä.

Älä lämmitä kynää mikroaaltouunissa tai muulla tavalla.

1.2 Valmistele puhtas ja tasainen pinta, kuten pöytä tai työtaso, jossa on hyvä valaistus.

1.3 Lisäksi tarvitset (ei sisälly pakkaukseen):

- alkoholipyyhkeitä ja neulojen keräysastian (kuva 4).

1.4 Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne hyvin (kuva 5).

1.5 Ota esitäytetty GONAL-f-kynä ulos pakkauksesta kädelläsi.

Älä käytä työkaluja, sillä ne voivat vaurioittaa kynää.

1.6 Varmista, että esitäytetyssä kynässä lukee GONAL-f.

1.7 Tarkista kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (kuva 6).

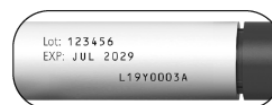
Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos esitäytetyssä kynässä ei lue GONAL-f.



Kuva 4



Kuva 5



Kuva 6

Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut

2.1 Poista kynän korkki vetämällä (kuva 7).

2.2 Tarkista, että lääke on kirkasta ja väritöntä ja ettei se sisällä hiukkasia.

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos lääkkeessä on näkyviä värimuutoksia tai se on sameaa, sillä se voi johtaa infektiin.

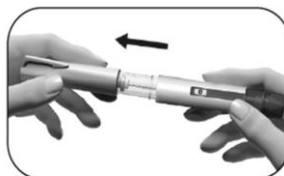
2.3 Varmista, että annosnäyttöön on valittu ”0” (kuva 8).

Valitse pistoskohta:

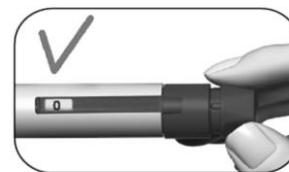
2.4 Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle vatsan alueella sijaitsevat pistoskohdat (kuva 9). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.

2.5 Puhdista pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

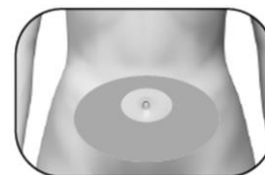
Älä koske tai peitä puhdistettua ihoa.



Kuva 7



Kuva 8



Kuva 9

Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen

Tärkeää: Varmista, että annat jokaisen pistoksen uudella neulalla. Neulojen uudelleenkäyttö voi aiheuttaa infektoita.

3.1 Ota uusi neula. Käytä vain pakkauksen kertakäyttöneuloja.

3.2 Tarkista, että ulompi neulansuojus ei ole vahingoittunut.



Kuva 10

- 3.3 Pidä ulommasta neulansuojuksesta kunnolla kiinni.
- 3.4 Tarkista, että ulomman neulansuojuksen irrotettava suojapaperi ei ole vahingoittunut eikä irronnut, ja ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt (kuva 10).
- 3.5 Irrota suojapaperi (kuva 11).



Kuva 11

Älä käytä neulaa, jos se on vaurioitunut, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos ulompi neulansuojus tai suojapaperi on vahingoittunut tai irronnut. Vanhentuneiden tai vaurioituneiden neulojen tai neulojen, joiden suojapaperi tai ulompi neulansuojus on vahingoittunut, käyttö voi johtaa infekttioon. Pane se neulojen keräysastiaan ja ota uusi neula.

- 3.6 Kierrä ulompaa neulansuojusta esitetyt GONAL-f-kynän kierrekärkeen niin kauan, että tuntuu lievää vastusta (kuva 12).



Kuva 12

Älä kiinnitä neulaa liian tiukasti, neulaa voi olla vaikea irrottaa pistoksen jälkeen.



Kuva 13

- 3.7 Irrota ulompi neulansuojus vetämällä sitä varovasti (kuva 13).



Kuva 14

- 3.8 Pistä se sivuun myöhempää käyttöä varten (kuva 14).



Kuva 15

Älä heitä ulompaa neulansuojusta pois, sillä sen avulla voidaan ehkäistä pistotapaturmia ja infekttioita, kun neulaa irrotetaan esitetyistä kynästä.

Kuva 16

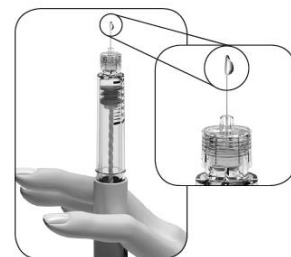
- 3.9 Pidä esitetyt GONAL-f-kynää niin, että neula on ylöspäin (kuva 15).

- 3.10 Irrota varovasti vihreä sisempi suojuksen ja heitä se pois (kuva 16).

Älä aseta vihreää sisempää neulansuojusta uudelleen neulan päälle, sillä se voi johtaa pistotapaturmaan ja infekttioon.

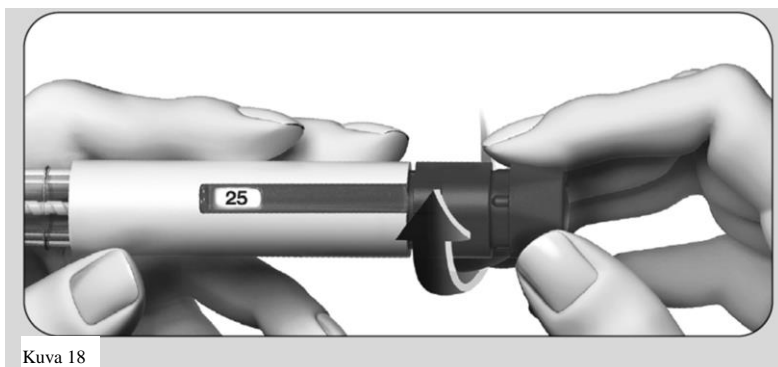
- 3.11 Tarkista neulankärki huolellisesti nestepisaran (-pisaroiden) varalta.

Jos	Toimi näin
Käytät uutta kynää	Tarkista, onko neulan kärjessä nestepisara (kuva 17). <ul style="list-style-type: none"> • Jos näet nestepisaran, siirry vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen. • Jos et havaitse neulan kärjessä tai sen lähellä pientä pisaraa, sinun on käytävä läpi seuraavalla sivulla esitetyt vaiheet ilman poistamiseksi järjestelmästä.
Käytät kynää uudelleen	Sinun EI tarvitse tarkastaa, onko neulan kärjessä pisara. Siirry suoraan vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen .



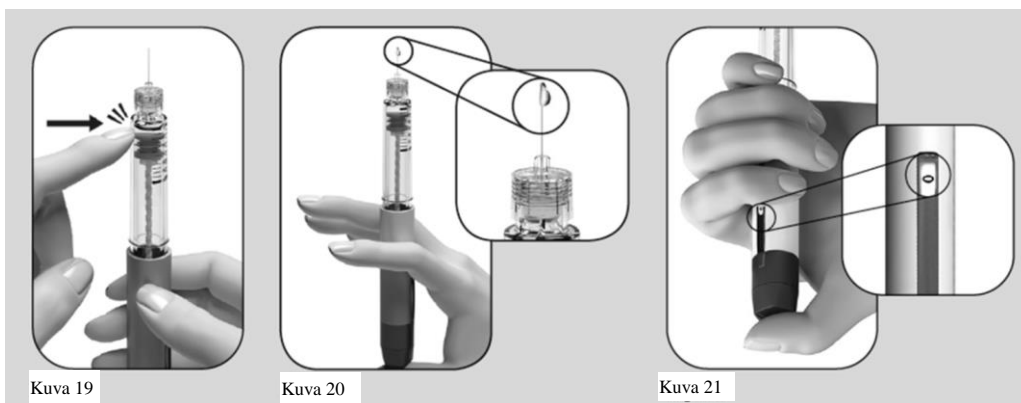
Kuva 17

Jos et havaitse nestepisaraa (-pisaroita) neulan kärjessä tai kärjen lähetyvillä ensimmäisellä käyttökerralla:



Kuva 18

1. Käännä annosvalitsinta varovasti eteenpäin, kunnes **annosnäytössä on lukema "25"** (kuva 18).
 - Voit kääntää annosvalitsinta takaisin päin, jos se on mennyt yli lukeman "25".



Kuva 19

Kuva 20

Kuva 21

2. Pidä kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.
3. Napauta säiliötä kevyesti (kuva 19).
4. Paina annosvalitsinta **niin pitkälle kuin se menee**. Neulan kärkeen ilmestyy pieni nestepisara (kuva 20).
5. Tarkista, että **annosnäytössä** on lukema "0" (kuva 21).
6. Siirry **vaiheeseen 4: Määrätyn annoksen asettaminen**.

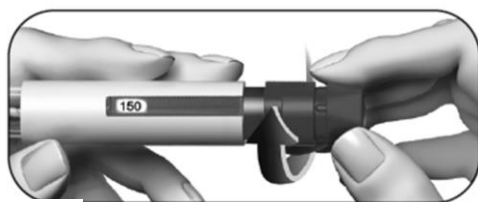
Jos neulan kärkeen ei ilmesty pientä nestepisaraa, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Vaihe 4. Määrätyn annoksen asettaminen

Huomaa: Kynässä on 450 IU:ta follitropiinialfaa. 450 IU:n kynän kerta-annoksen maksimiasetus on 450 IU:ta. Kerta-annoksen minimiasetus on 12,5 IU:ta ja annosta voidaan nostaa 12,5 IU:n lisäyksiin.

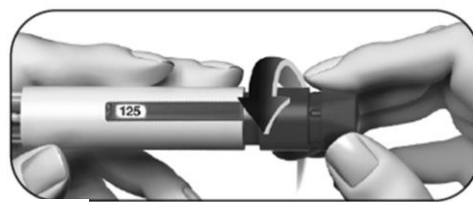
4.1 Käännä annosvalitsinta niin kauan, että haluttu annos näkyy annosnäytössä.

- Esimerkki: Jos tarvitsemasi annos on 150 IU, varmista että annosnäytössä näkyy ”150” (kuva 22). Väärän lääkeannoksen pistäminen voi haitata hoitoasi.



Kuva 22

- Käännä annosvalitsinta **eteenpäin** annoksen nostamiseksi (kuva 22).



Kuva 23

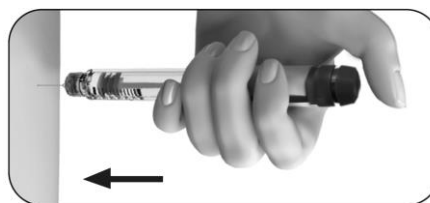
- Voit kääntää annosvalitsinta **taaksepäin**, jos ohitat vahingossa tarvitsemasi annoksen (kuva 23).

4.2 Tarkista, että annosnäytössä näkyy **koko määrätty annos**, ennen kuin siirryt seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 5 Annoksen pistäminen

Tärkeää: Pistä annos terveydenhuollon ammattilaisen neuvomalla tavalla.

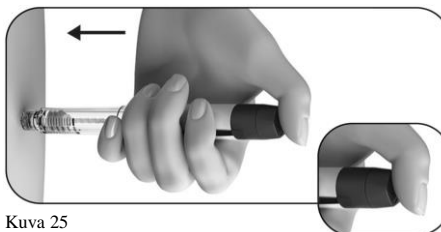
5.1 Työnnä koko neula hitaasti ihoon (kuva 24).



Kuva 24

5.2 Laita peukalo annosvalitsimen päälle.

Paina annosvalitsin hitaasti niin pitkälle kuin se menee, ja pidä sitä painettuna, kunnes koko pistos on annettu (kuva 25).

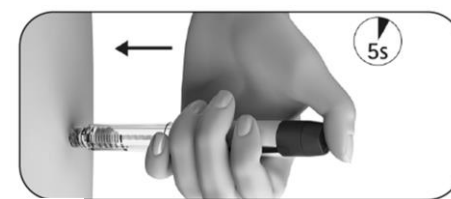


Kuva 25

Huomaa: Mitä suurempi annos, sen kauemmin sen pistäminen kestää.

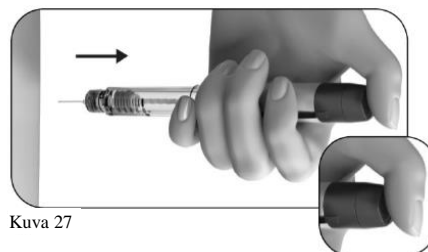
5.3 Pidä annosvalitsin alhaalla vähintään 5 sekuntia ennen kuin poistat neulan ihostasi (kuva 26).

- Annosnäytön lukema on taas ”0”.
- Vähintään 5 sekunnin kuluttua vedä neula ulos ihosta **samalla kun pidät annosvalitsinta alas painettuna** (kuva 27).
- Kun olet poistanut neulan ihosta, vapauta annosvalitsin.



Kuva 26

Älä vapauta annosvalitsinta ennen kuin olet vetänyt neulan ulos ihosta.



Kuva 27

Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen

- 6.1 Aseta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle.
- 6.2 Pidä esitäytettyä GONAL-f-kynää tukevasti toisella kädellä ja työnnä neula ulompaan neulansuojukseen (kuva 28).
- 6.3 Paina suojattua neulaa tukevaa alustaa vasten, kunnes kuulet naksahduksen (kuva 29).
- 6.4 Tartu ulompaan neulansuojukseen ja irrota neula kiertämällä vastakkaiseen suuntaan (kuva 30).
- 6.5 Hävitä käytetty neula turvallisesti neulojen keräysastiaan (kuva 31). Käsittele neulaa varoen pistotapaturmien ehkäisemiseksi.



Kuva 31

Älä käytä samaa neulaa uudelleen tai jaa sitä muiden kanssa.

Vaihe 7 Pistoksen jälkeen

- 7.1 Tarkista, että olet antanut koko pistoksen:
 - Tarkista, että annosnäytössä näkyy ”0” (kuva 32).



Jos annosnäytössä näkyy ”0”, olet antanut koko pistoksen.

Jos annosnäytössä näkyy lukema, joka on **suurempi kuin ”0”**, esitäytetty GONAL-f-kynä on tyhjä. Et ole saanut koko määrättyä annosta, ja sinun on suoritettava alla oleva vaihe 7.2.

- 7.2 Täydennä vajaaksi jäänyttä pistosta (vain tarvittaessa):

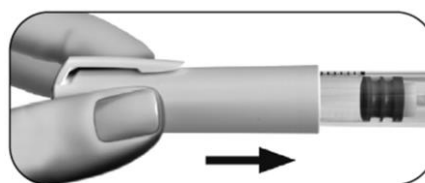
- **Annosnäyttö** näyttää puuttuvan määrän, joka sinun on pistettävä uudella kynällä. Tässä esimerkissä puuttuva määrä on ”50” IU (kuva 33).



Toista vaiheet 1–8 uudella kynällä annoksen täydentämiseksi.

Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f -kynän säilyttäminen

- 8.1 Laita korkki takaisin kynään infektioiden ehkäisemiseksi (kuva 34).
- 8.2 Säilytä kynä korkitettuna turvallisessa paikassa pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.
- 8.3 Kun kynä on tyhjä, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten se hävitetään.



Älä säilytä kynää, jossa on neula, sillä se voi aiheuttaa infektioita.

Älä käytä esitätettyä GONAL-f-kynää uudelleen, jos se on pudonnut, murtunut tai vahingoittunut, sillä siitä voi seurata vammoja.
Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Esitätetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

1 Pistopäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Antoaika	4 Kynän täyttömäärä <small>450 IU/0,72 ml</small>	5 Määrätty annos	6 7 8 Annosnäyttö	
					6 Pistettävä annos	8 Toista pistosta varten asetettava annos
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä -
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

GONAL-f 900 IU/1,44 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä follitropiinialfa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta
3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä GONAL-f on ja mihin sitä käytetään

Mitä GONAL-f on

GONAL-f sisältää lääketta nimeltä follitropiinialfa. Follitropiinialfa on ”follikkelia stimuloiva hormoni” (FSH), joka kuuluu gonadotropiinien hormoniryhmään. Gonadotropiinit vaikuttavat lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen.

Mihin GONAL-f-valmistetta käytetään

Aikuisilla naisilla GONAL-f-valmistetta käytetään:

- auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joilla ei tapahdu ovulaatiota ja joita klomifeenisitraattihoito ei ole auttanut
- yhdessä ”lutropiinialfa” -nimisen (luteinisoiva hormoni eli LH) lääkkeen kanssa auttamaan munasolun vapautumisessa munasarjasta (ovulaatiossa) naisilla, joiden elimistö tuottaa hyvin vähän gonadotropiineja (FSH- ja LH-hormoneja)
- auttamaan useiden follikkelien eli munarakkuloiden (joissa kussakin on munasolu) kehittämisessä naisilla, joita hoidetaan avusteisilla lisääntymismenetelmillä (toimenpiteitä, jotka voivat auttaa raskaaksi tuloa), kuten koeputkihedelmöitys tai sukusolun tai hedelmöittyneen munasolun vienti munanjohtimeen.

Aikuisilla miehillä GONAL-f-valmistetta käytetään:

- yhdessä toisen lääkkeen, ihmisen koriongonadotropiinin (hCG), kanssa siittiöiden tuottamiseen miehillä, jotka ovat hedelmättömiä hormonipuutoksen takia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta

Hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneen lääkärin tulisi arvioida sinun ja partnerisi hedelmällisyys ennen hoidon aloittamista.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta

- jos olet allerginen follikkelia stimuloivalle hormonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypotalamuksen tai aivolisäkkeen kasvain (molemmat ovat aivojen osia).
- jos olet **nainen**, jolla on
 - suurentuneet munasarjat tai munasarjakystia, joiden syy on tuntematon
 - tuntemattomasta syystä johtuvaa verenvuotoa emättimestä
 - munasarja-, kohtu- tai rintasyöpä.
 - tila, joka yleensä tekee normaalin raskauden mahdottomaksi, kuten munasarjojen toimintahäiriö (ennenaikaiset vaihdevuodet), tai synnytyselinten epämuodostuma.
- jos olet **mies**, jolla on
 - parantumaton kivesvaurio.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät GONAL-f-valmistetta.

Porfyria

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla tai jollakin perheenjäsenelläsi on porfyria (elimistö ei kykene hajottamaan porfyriinejä; sairaus, joka voi siirtyä vanhemmilta lapsille).

Kerro lääkärillesi heti, jos:

- ihostasi tulee hauras ja siihen tulee helposti rakkuloita, erityisesti jos iho altistunut usein auringolle, ja/tai
- sinulla on vatsa-, käsivarsi- tai säärikipua.

Yllä mainituissa tapauksissa lääkäri voi suositella hoidon lopettamista.

Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)

Jos olet nainen, tämä lääkevalmiste lisää OHSS:n kehittymisen riskiä. Tämä tarkoittaa, että munarakkulasit kehittyvät liikaa ja muuttuvat suuremmiksi kystiksi. Jos sinulle tulee alavatsakipua, painosi nousee nopeasti, voit pahoin tai oksentelet tai jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hakeudu heti lääkärinhoitoon. Tämän lääkevalmisteen käyttö täytyy ehkä lopettaa (ks. kohta 4).

Jos ovulaatiota ei tapahdu ja jos suositeltuja annostus- ja antotapaohjeita noudatetaan, OHSS:n esiintyminen on epätodennäköisempää. GONAL-f aiheuttaa harvoin vaikean OHSS:n, ellei munarakkulan lopullisen kypsymisen aikaansaamiseksi käytettävää lääkettä (sisältää ihmisen istukkagonadotropiinia hCG:tä) anneta. Jos sinulle on kehittymässä OHSS, lääkäri ei ehkä anna sinulle hCG:tä tässä hoitajaksossa ja saattaa pyytää sinua pidättäytymään yhdynnästä tai käyttämään mekaanista ehkäisymenetelmää vähintään neljän päivän ajan.

Monisikiöinen raskaus

Käyttäessäsi GONAL-f-valmistetta sinulla on suurempi monisikiöisen raskauden (useimmiten kaksoset) riski kuin jos tulisit raskaaksi luonnollisesti. Monisikiöinen raskaus voi aiheuttaa

lääketieteellisiä ongelmia sinulle ja vauvoillesi. Voit vähentää monisikiöisen raskauden riskiä käyttämällä aina oikean annoksen GONAL-f-valmistetta oikeaan aikaan. Avusteisiin lisääntymismenetelmiin liittyvä monisikiöisen raskauden riski liittyy ikääsi sekä siirrettyjen hedelmöityneiden munasolujen tai alkioiden laatuun ja määrään.

Keskenmeno

Käytettäessä avusteisia lisääntymismenetelmiä tai munasarjojen stimulointia munasolujen tuottamiseen on todennäköisempää saada keskenmeno kuin tavanomaisen hedelmöittymisen jälkeen.

Verenhiytymisongelmat (veritulpat)

Jos sinulla on aiemmin tai viime aikoina esiintynyt veritulppia jaloissa tai keuhkoissa, tai sinulla on ollut sydänkohtaus tai aivohalvaus, tai jos sellaisia on esiintynyt perheessäsi, sinulla saattaa olla suurempi riski näiden ongelmien ilmaantumisen tai pahenemiseen GONAL-f-hoidon myötä.

Miehet, joilla on liikaa FSH:ta veressä

Jos olet mies, veren liiallinen FSH-pitoisuus voi olla merkki vahingoittuneista kiveksistä. GONAL-f ei yleensä tehoa, jos sinulla on tämä ongelma.

Jos lääkäri päättää kokeilla GONAL-f-hoitoa, hän saattaa pyytää hoidon seuraamiseksi siemennestenäytteitä analyysiä varten 4-6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

GONAL-f ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja GONAL-f

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

- Jos käytät GONAL-f-valmisteen kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka edesauttavat ovulaation tapahtumista (kuten hCG:tä tai klomifeenisitraattia), tämä voi suurentaa munarakkuloittesi vastetta.
- Jos käytät GONAL-f-valmistetta samanaikaisesti gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonistin tai antagonistin kanssa (nämä lääkkeet vähentävät sukupuolihormonien määriä ja pysäyttävät ovulaation), saatat tarvita korkeamman annoksen GONAL-f-valmistetta munarakkuloiden tuottamista varten.

Raskaus ja imetys

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos olet raskaana tai imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

GONAL-f sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten GONAL-f-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämän lääkkeen käyttäminen

- GONAL-f on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle. Esitäytettyä kynää voi käyttää useisiin pistoksiin.
- Ensimmäinen GONAL-f-pistos annetaan lääkärin valvonnassa.
- Lääkäri tai hoitaja näyttää sinulle, miten esitäytettyä GONAL-f-kynää käytetään lääkkeen pistämiseen.
- Jos pistät GONAL-f-valmisteen itse, lue huolellisesti ”Käyttöohjeet” ja noudata niitä.

Kuinka paljon valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon lääkettä otat ja kuinka usein. Alla kuvatut annokset on ilmoitettu kansainvälisinä yksikköinä (IU).

Naiset

Jos sinulla ei tapahdu ovulaatiota ja sinulla on epäsäännölliset kuukautiset tai ei kuukautisia ollenkaan.

- GONAL-f-valmistetta otetaan yleensä joka päivä.
- Jos sinulla on säännölliset kuukautiset, aloita GONAL-f-valmisteen käyttö kuukautiskierron ensimmäisten 7 päivän aikana. Jos sinulla ei ole kuukautisia, voit aloittaa lääkkeen käytön minä tahansa sopivana päivänä.
- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain.
- GONAL-f-valmisteen vuorokausiannos ei saa olla yli 225 IU.
- Kun haluttu vaste saadaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Paras aika olla sukupuoliyhteydessä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä.

Jos lääkäri ei havaitse haluttua vastetta, kyseisen GONAL-f-hoitojakson jatko on arvioitava ja toteutettava tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle alhaisemman GONAL-f-annoksen kuin aiemmin.

Jos sinulla on diagnosoitu erittäin alhaiset FSH- ja LH-hormonien tasot

- Tavallinen GONAL-f-aloitusannos on 75–150 IU:ta, jonka kanssa annetaan 75 IU:ta lutropiiniaalfaa.
- Käytät näitä kahta lääkettä joka päivä enintään viiden viikon ajan.
- GONAL-f-annostasi voidaan nostaa joka 7. tai joka 14. päivä 37,5–75 IU:lla, kunnes vaste on halutunlainen.
- Kun haluttu vaste saavutetaan, sinulle annetaan yksittäisenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisten GONAL-f- ja lutropiiniaalfa -pistosten jälkeen. Paras aika olla yhdynnässä on hCG:n pistospäivänä ja sen jälkeisenä päivänä. Vaihtoehtoisesti voidaan suorittaa kohdunsisäinen hedelmöitys viemällä siemennestettä kohtuonteloon.

Jos lääkäri ei havaitse vastetta 5 viikon jälkeen, kyseinen GONAL-f-hoitojakso on keskeytettävä. Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle suuremman GONAL-f-aloitusannoksen kuin aiemmin. Jos elimistösi reagoi liian voimakkaasti, GONAL-f-hoitosi keskeytetään, eikä sinulle anneta hCG:tä (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”). Seuraavassa hoitojaksossa lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen GONAL-f-valmistetta kuin aiemmin.

Jos sinun täytyy tuottaa useita munasoluja keräystä varten ennen avusteisia lisääntymismenetelmiä

- GONAL-f-valmisteen aloitusannos määritetään yleensä yksilöllisesti, ja sitä voidaan säätää asteittain enintään tasolle 450 IU vuorokaudessa.
- Hoitoa jatketaan, kunnes munasolusi ovat kehittyneet haluttuun vaiheeseen. Lääkäri tarkistaa verikokeiden ja/tai ultraäänitutkimuksen avulla, koska haluttu vaihe on saavutettu.
- Kun munasolusi ovat valmiit, sinulle annetaan yhtenä pistoksena 250 µg:aa ”rekombinantti-hCG:tä” (r-hCG eli laboratoriossa erityisellä yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu hCG) tai 5 000–10 000 IU:ta hCG:tä 24–48 tuntia viimeisen GONAL-f-pistoksen jälkeen. Tämä valmistele munasolusi keräystä varten.

Miehet

- Tavallinen GONAL-f-annos on 150 IU yhdessä hCG:n kanssa.
- Käytät näitä kahta lääkettä kolme kertaa viikossa vähintään neljän kuukauden ajan.
- Jos sinulla ei esiinny vastetta hoitoon neljän kuukauden jälkeen, lääkäri voi ehdottaa, että jatkat näiden kahden lääkkeen käyttämistä vähintään 18 kuukauden ajan.

Jos käytät enemmän GONAL-f-valmistetta kuin sinun pitäisi

GONAL-f-valmisteen liiallisen käytön vaikutuksia ei tunneta, mutta odotettavissa olevana seurauksena saattaa olla munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymän (OHSS) ilmaantuminen, joka on kuvattu kohdassa 4. Näin käy kuitenkin vain jos hCG:tä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, ”Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (OHSS)”).

Jos unohdat käyttää GONAL-f-valmistetta

Jos unohdat ottaa GONAL-f-annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yhteyttä lääkäriisi heti, kun huomaat unohtaneesi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset naisilla

- Alavatsakipu yhdessä pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa voi olla oire munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymästä (OHSS). Tämä voi olla merkki siitä, että munasarjat ylireagoivat hoitoon ja että sinulle kehittyi suuria munasarjakystia (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Munasarjojen hyperstimulaatio- oireyhtymä (OHSS)”). Tämä haittavaikutus on yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä).
- OHSS voi muuttua vaikeaksi, jolloin munasarjat ovat selkeästi suurentuneet, virtsantuotanto on vähentynyt, painosi nousee, sinulla on hengitysvaikeuksia ja/tai vatsaasi tai rintakehäsi kerääntyy mahdollisesti nestettä. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).

- OHSS:n komplikaatioita, kuten munasarjojen kiertymistä tai veren hyytymistä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- Vakavia, OHSS:ään joskus liittymättömiä verenhyytymiskomplikaatioita (veritulppia) voi esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta). Tämä voi aiheuttaa rintakipua, hengenahdistusta, aivohalvauksen tai sydänkohtauksen (ks. myös kohdan 2 alakohta ”Verenhyytymisongelmat”).

Vakavat haittavaikutukset miehillä ja naisilla

- Allergiset reaktiot, kuten esimerkiksi ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus johon liittyy hengitysvaikeuksia, voivat joskus olla vakavia. Tämä haittavaikutus on hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka saattaa määrätä sinut lopettamaan GONAL-f-hoidon.

Muut haittavaikutukset naisilla

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Nestettä sisältävät rakkulat munasarjoissa (munasarjakystat)
- Päänsärky
- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakrampit ja vatsan turpoaminen

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä haittavaikutukset voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Muut haittavaikutukset miehillä

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- Paikalliset pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, mustelma, turvotus ja/tai ärsytys

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Kivesten yläpuolella ja takana olevien verisuonten turvotus (kivessuonikohju)
- Rintojen kehittyminen, akne tai painonnousu

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, ihon punoitus, nokkosihottuma, kasvojen turvotus ja hengitysvaikeudet. Nämä reaktiot voivat joskus olla vakavia.
- Astmasi saattaa pahentua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. GONAL-f-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä sylinteriampullissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP/Käyt.viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ennen käyttöönottoa ja sen kestoaikana valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 25°C:ssa yhden enintään kolmen kuukauden jakson ajan. Se on hävitettävä näiden kolmen kuukauden jälkeen ellei sitä ole käytetty.

Pidä kynä korkitettuna. Herkkä valolle.

Älä käytä GONAL-f-valmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä, tai jos neste sisältää hiukkasia tai ei ole kirkasta.

Kirjoita esitötettyyn GONAL-f-kynään päivämäärä, jolloin käytit sitä ensimmäisen kerran. Tätä tarkoitusta varten käyttöohjeiden mukana on tarralappu.

- Avattua kynää tulee säilyttää 2–25°C:ssa enintään 28 päivää.
- Älä käytä esitötetyssä kynässä jäljellä olevaa lääkevalmistetta 28 päivän jälkeen.

Hoidon lopussa käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä GONAL-f sisältää

- Vaikuttava aine on follitropiinialfa.
- Jokainen esitötetty kynä, jossa on moniannossylinteriampulli, sisältää 900 IU (66 mikrogrammaa) follitropiinialfaa 1,44 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat poloksameeri 188, sakkaroosi, metioniini, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, m-kresoli sekä väkevä fosforihappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- GONAL-f on kirkas ja väritön injektioneste esitötetyssä kynässä.
- Se toimitetaan yhden esitötetyn kynän pakkauksessa, jossa on 20 kertakäyttöistä neulaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet

ESITÄYTETTY GONAL-f-KYNÄ 900 IU/1,44 ml Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä Follitropiinialfa

Sisällysluettelo

Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö
Tutustuminen esitäytettyyn GONAL-f-kynään
Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen
Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut
Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen
Vaihe 4 Määrätyn annoksen asettaminen
Vaihe 5 Annoksen pistäminen
Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen
Vaihe 7 Pistoksen jälkeen
Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f-kynän säilyttäminen
Esitäytetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

Tärkeitä tietoja esitäytetystä GONAL-f-kynästä

- Lue käyttöohjeet ja pakkausseloste, ennen kuin käytät esitäytettyä GONAL-f-kynää.
- Noudata aina näitä käyttöohjeita ja terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi ohjeita, sillä ne saattavat poiketa aiemmista kokemuksistasi. Näiden ohjeiden avulla voidaan ehkäistä hoitovirheitä ja neulanpistosta tai rikkoutuneen lasin aiheuttamasta haavasta johtuvia infektioita.
- Esitäytetty GONAL-f-kynä on tarkoitettu vain pistettäväksi ihon alle.
- Käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää vain, jos terveydenhuollon ammattilainen on opastanut sinua käyttämään sitä oikein.
- Terveydenhuollon ammattilainen kertoo sinulle, kuinka monta esitäytettyä GONAL-f-kynää tarvitset.
- Anna pistos itsellesi samaan aikaan joka päivä.
- **Annosnäytössä** näkyvät numerot tarkoittavat kansainvälisten yksikköjen (IU) määrää ja ilmoittavat follitropiinialfa-annoksen. Terveydenhuollon ammattilainen kertoo, kuinka monta kansainvälistä yksikköä (IU) follitropiinialfaa sinun täytyy pistää joka päivä.
- **Annosnäytön** numeroiden avulla voit:

- a. asettaa sinulle määrätyn annoksen (kuva 1).



Kuva 1

- b. varmistaa koko pistoksen antamisen (kuva 2).



Kuva 2

- c. nähdä toisella kynällä pistettävän annoksen (kuva 3).



Kuva 3

- Irrota neula kynästä aina heti pistoksen antamisen jälkeen.

Älä käytä samaa neulaa uudelleen.

Älä jaa kynää ja/tai neuloja muiden henkilöiden kanssa.

Älä käytä esitäytettyä GONAL-f-kynää, jos se on pudonnut, tai jos kynässä on murtumia tai vaurioita, sillä se voi aiheuttaa vahinkoa.

Esitötettyyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirjan käyttö

Viimeisellä sivulla on hoitopäiväkirja. Kirjaa hoitopäiväkirjaan pistämäsi annokset. Väärän lääkeannoksen pistäminen saattaa haitata hoitoasi.

- Kirjaa jokaisen pistospäivän järjestysnumero (sarake 1), päiväys (sarake 2), anto aika (sarake 3) ja kynän täyttömäärä (sarake 4).
- Kirjaa sinulle määrätty annos (sarake 5).
- Tarkista ennen pistämistä, että annos on asetettu oikein (sarake 6).
- Pistoksen jälkeen tarkista **annosnäytön** lukema.
- Vahvista, että pistät koko annoksen (sarake 7) tai kirjaa **annosnäytön** lukema, jos se on joku muu kuin "0" (sarake 8).
- Pistä tarvittaessa lisäannos toisella kynällä asettamalla siihen lukema kohdasta "Toista pistosta varten asetettava annos" (sarake 8).
- Kirjaa lisäannos sarakkeen "**Pistettävä annos**" seuraavalle riville (sarake 6).

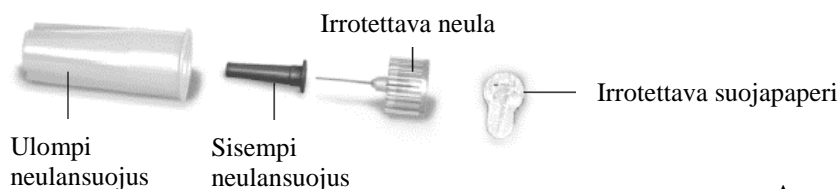
Kun kirjaat hoitopäiväkirjaan päivittäiset pistokset, voit joka päivä varmistaa, että olet saanut koko määrätyn annoksen.

Esimerkki hoitopäiväkirjasta:

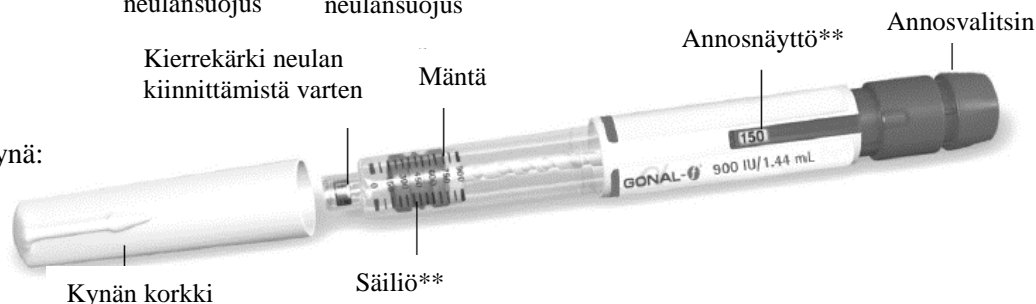
1 Pistospäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Anto aika	4 Kynän täyttömäärä 900 IU/1,44 ml	5 Määrätty annos	6 7 Annosnäyttö		8
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos	
#1	10/06	7:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#2	11/06	7:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä
#3	12/06/	7:00	900 IU	350	350	<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input checked="" type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annos 150..uudella kynällä
#3	12/06	7:00	900 IU	Lisäys	150	<input checked="" type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä

Esitötettyyn GONAL-f-kynään tutustuminen

Neula*:



Esitötetty kynä:



*Kuvat ovat esimerkkejä.

**Annosnäytössä ja säiliössä näkyvät numerot tarkoittavat lääkkeen kansainvälisten yksiköiden (IU) määrää.

Vaihe 1 Tarvittavien välineiden kokoaminen

1.1 Anna esitätetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä.

Älä lämmitä kynää mikroaaltouunissa tai muulla tavalla.

1.2 Valmistele puhtas ja tasainen pinta, kuten pöytä tai työtaso, jossa on hyvä valaistus.

1.3 Lisäksi tarvitset (ei sisälly pakkaukseen):

- alkoholipyyhkeitä ja neulojen keräysastian (kuva 4).

1.4 Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne hyvin (kuva 5).

1.5 Ota esitätetty GONAL-f-kynä ulos pakkauksesta kädelläsi.

Älä käytä työkaluja, sillä ne voivat vaurioittaa kynää.

1.6 Varmista, että esitätetyssä kynässä lukee GONAL-f.

1.7 Tarkista kynän etiketissä oleva viimeinen käyttöpäivämäärä (kuva 6).

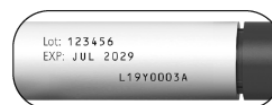
Älä käytä esitätettyä GONAL-f-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos esitätetyssä kynässä ei lue GONAL-f.



Kuva 4



Kuva 5



Kuva 6

Vaihe 2 Pistämiseen liittyvät valmistelut

2.1 Poista kynän korkki vetämällä (kuva 7).

2.2 Tarkista, että lääke on kirkasta ja väritöntä ja ettei se sisällä hiukkasia.

Älä käytä esitätettyä kynää, jos lääkkeessä on näkyviä värimuutoksia tai se on sameaa, sillä se voi johtaa infektiin.

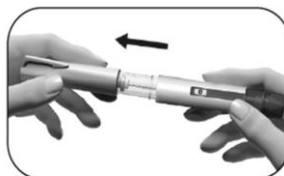
2.3 Varmista, että annosnäyttöön on valittu ”0” (kuva 8).

Valitse pistoskohta:

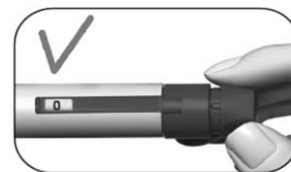
2.4 Terveydenhuollon ammattilainen neuvoo sinulle vatsan alueella sijaitsevat pistoskohdat (kuva 9). Minimoi ihoärsytys valitsemalla eri pistoskohta joka päivä.

2.5 Puhdista pistoskohdan iho alkoholipyyhkeellä.

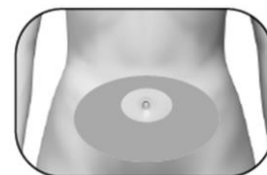
Älä koske tai peitä puhdistettua ihoa.



Kuva 7



Kuva 8



Kuva 9

Vaihe 3 Neulan kiinnittäminen

Tärkeää: Varmista, että annat jokaisen pistoksen uudella neulalla. Neulojen uudelleenkäyttö voi aiheuttaa infektoita.

3.1 Ota uusi neula. Käytä vain pakkauksen kertakäyttöneuloja.

3.2 Tarkista, että ulompi neulansuojus ei ole vahingoittunut.



Kuva 10

- 3.3 Pidä ulommasta neulansuojuksesta kunnolla kiinni.
- 3.4 Tarkista, että ulomman neulansuojuksen irrotettava suojapaperi ei ole vahingoittunut eikä irronnut, ja ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt (kuva 10).
- 3.5 Irrota suojapaperi (kuva 11).



Kuva 11

Älä käytä neulaa, jos se on vaurioitunut, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ylittynyt tai jos ulompi neulansuojus tai suojapaperi on vahingoittunut tai irronnut. Vanhentuneiden tai vaurioituneiden neulojen tai neulojen, joiden suojapaperi tai ulompi neulansuojus on vahingoittunut, käyttö voi johtaa infektiin. Pane se neulojen keräysastiaan ja ota uusi neula.

- 3.6 Kierrä ulompaa neulansuojusta esitetyt GONAL-f-kynän kierrekärkeen niin kauan, että tuntuu lievää vastusta (kuva 12).



Kuva 12

Älä kiinnitä neulaa liian tiukasti, neulaa voi olla vaikea irrottaa pistoksen jälkeen.



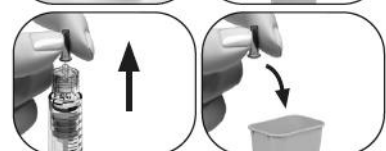
Kuva 13

- 3.7 Irrota ulompi neulansuojus vetämällä sitä varovasti (kuva 13).



Kuva 14

- 3.8 Pistä se sivuun myöhempää käyttöä varten (kuva 14).



Kuva 15

Älä heitä ulompaa neulansuojusta pois, sillä sen avulla voidaan ehkäistä pistotapaturmia ja infektoita, kun neulaa irrotetaan esitetyistä kynästä.

Kuva 16

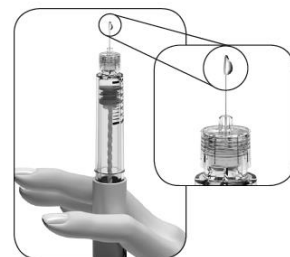
- 3.9 Pidä esitetyt GONAL-f-kynää niin, että neula on ylöspäin (kuva 15).

- 3.10 Irrota varovasti vihreä sisempi suojuksen ja heitä se pois (kuva 16).

Älä aseta vihreää sisempää neulansuojusta uudelleen neulan päälle, sillä se voi johtaa pistotapaturmaan ja infektiin.

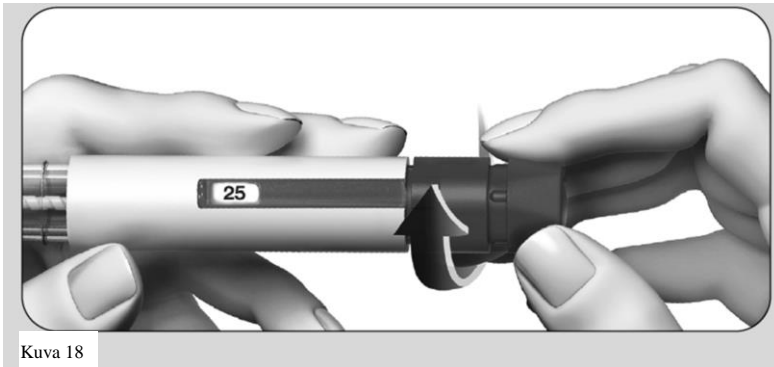
- 3.11 Tarkista neulankärki huolellisesti nestepisaran (-pisaroiden) varalta.

Jos	Toimi näin
Käytät uutta kynää	Tarkista, onko neulan kärjessä nestepisara (kuva 17). <ul style="list-style-type: none"> • Jos näet nestepisaran, siirry vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen. • Jos et havaitse neulan kärjessä tai sen lähellä pientä pisaraa, sinun on käytävä läpi seuraavalla sivulla esitetyt vaiheet ilman poistamiseksi järjestelmästä.
Käytät kynää uudelleen	Sinun EI tarvitse tarkastaa, onko neulan kärjessä pisara. Siirry suoraan vaiheeseen 4 Määrätyn annoksen asettaminen .



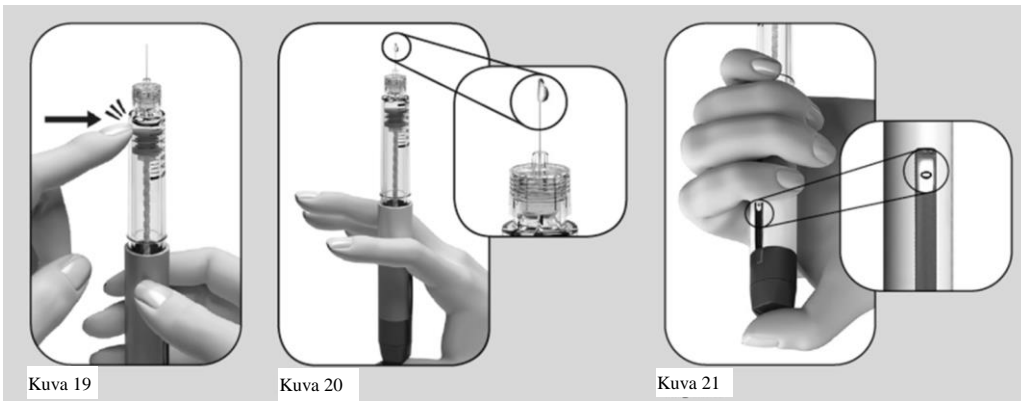
Kuva 17

Jos et havaitse nestepisaraa (-pisaroita) neulan kärjessä tai kärjen lähetyvillä ensimmäisellä käyttökerralla:



Kuva 18

1. Käännä annosvalitsinta varovasti eteenpäin, kunnes **annosnäytössä on lukema "25"** (kuva 18).
 - Voit kääntää annosvalitsinta takaisin päin, jos se on mennyt yli lukeman "25".



Kuva 19

Kuva 20

Kuva 21

2. Pidä kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin.
3. Napauta säiliötä kevyesti (kuva 19).
4. Paina annosvalitsinta **niin pitkälle kuin se menee**. Neulan kärkeen ilmestyy pieni nestepisara (kuva 20).
5. Tarkista, että **annosnäytössä on lukema "0"** (kuva 21).
6. Siirry **vaiheeseen 4: Määrätyn annoksen asettaminen**.

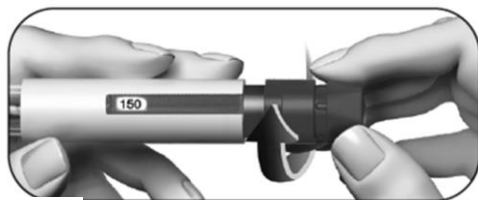
Jos neulan kärkeen ei ilmesty pientä nestepisaraa, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Vaihe 4. Määrätyn annoksen asettaminen

Huomaa: Kynässä on 900 IU:ta follitropiiniä. 900 IU:n kynän kerta-annoksen maksimiasetus on 450 IU:ta. Kerta-annoksen minimiasetus on 12,5 IU:ta ja annosta voidaan nostaa 12,5 IU:n lisäksi.

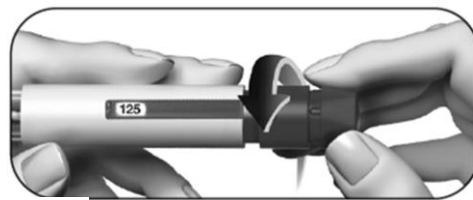
4.1 Käännä annosvalitsinta niin kauan, että haluttu annos näkyy annosnäytössä.

- Esimerkki: Jos tarvitsemasi annos on 150 IU, varmista että annosnäytössä näkyy ”150” (kuva 22). Väärän lääkeannoksen pistäminen voi haitata hoitoasi.



Kuva 22

- Käännä annosvalitsinta **eteenpäin** annoksen nostamiseksi (kuva 22).



Kuva 23

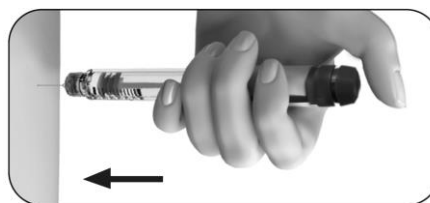
- Voit kääntää annosvalitsinta **taaksepäin**, jos ohitat vahingossa tarvitsemasi annoksen (kuva 23).

4.2 Tarkista, että annosnäytössä näkyy **koko määrätty annos**, ennen kuin siirryt seuraavaan vaiheeseen.

Vaihe 5 Annoksen pistäminen

Tärkeää: Pistä annos terveydenhuollon ammattilaisen neuvomalla tavalla.

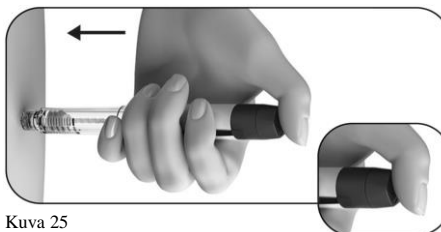
5.1 Työnnä koko neula hitaasti ihoon (kuva 24).



Kuva 24

5.2 Laita peukalo annosvalitsimen päälle.

Paina annosvalitsin hitaasti niin pitkälle kuin se menee, ja pidä sitä painettuna, kunnes koko pistos on annettu (kuva 25).

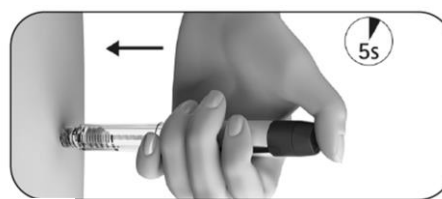


Kuva 25

Huomaa: Mitä suurempi annos, sen kauemmin sen pistäminen kestää.

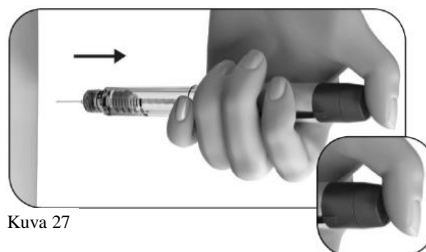
5.3 Pidä annosvalitsin alhaalla vähintään 5 sekuntia ennen kuin poistat neulan ihostasi (kuva 26).

- Annosnäytön lukema on taas ”0”.
- Vähintään 5 sekunnin kuluttua vedä neula ulos ihosta **samalla kun pidät annosvalitsinta alas painettuna** (kuva 27).
- Kun olet poistanut neulan ihosta, vapauta annosvalitsin.



Kuva 26

Älä vapauta annosvalitsinta ennen kuin olet vetänyt neulan ulos ihosta.



Kuva 27

Vaihe 6 Neulan poistaminen jokaisen pistoksen jälkeen

- 6.1 Aseta ulompi neulansuojus tasaiselle alustalle.
- 6.2 Pidä esitäytettyä GONAL-f-kynää tukevasti toisella kädellä ja työnnä neula ulompaan neulansuojukseen (kuva 28).
- 6.3 Paina suojattua neulaa tukevaa alustaa vasten, kunnes kuulet naksahduksen (kuva 29).
- 6.4 Tartu ulompaan neulansuojukseen ja irrota neula kiertämällä vastakkaiseen suuntaan (kuva 30).
- 6.5 Hävitä käytetty neula turvallisesti neulojen keräysastiaan (kuva 31). Käsittele neulaa varoen pistotapaturmien ehkäisemiseksi.



Kuva 31

Älä käytä samaa neulaa uudelleen tai jaa sitä muiden kanssa.

Vaihe 7 Pistoksen jälkeen

- 7.1 Tarkista, että olet antanut koko pistoksen:

- Tarkista, että annosnäytössä näkyy ”0” (kuva 32).

Jos annosnäytössä näkyy ”0”, olet antanut koko pistoksen.

Jos annosnäytössä näkyy lukema, joka on **suurempi kuin ”0”**, esitäytetty GONAL-f-kynä on tyhjä. Et ole saanut koko määrättyä annosta, ja sinun on suoritettava alla oleva vaihe 7.2.



- 7.2 Täydennä vajaaksi jäänyttä pistosta (vain tarvittaessa):

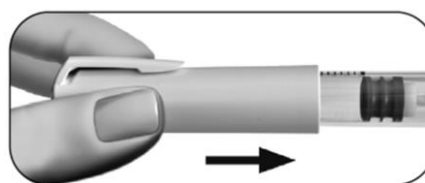
- **Annosnäyttö** näyttää puuttuvan määrän, joka sinun on pistettävä uudella kynällä. Tässä esimerkissä puuttuva määrä on ”50” IU (kuva 33).

Toista vaiheet 1–8 uudella kynällä annoksen täydentämiseksi.



Vaihe 8 Esitäytetyn GONAL-f -kynän säilyttäminen

- 8.1 Laita korkki takaisin kynään infektioiden ehkäisemiseksi (kuva 34).
- 8.2 Säilytä kynä korkitettuna turvallisessa paikassa pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.
- 8.3 Kun kynä on tyhjä, kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten se hävitetään.



Älä säilytä kynää, jossa on neula, sillä se voi aiheuttaa infektiota.

Älä käytä esitätettyä GONAL-f-kynää uudelleen, jos se on pudonnut, murtunut tai vahingoittunut, sillä siitä voi seurata vammoja.

Jos sinulla on kysyttävää, ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen.

Esitätetyn GONAL-f-kynän hoitopäiväkirja

1 Pistöpäivän järjestysnumero	2 Päiväys	3 Antoaika	4 Kynän täyttömäärä 900 IU/1.44 ml	5 Määrätty annos	6 7 Annosnäyttö		8
					Pistettävä annos	Toista pistosta varten asetettava annos	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä -	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> jos "0", annos pistetty	<input type="checkbox"/> jos ei "0", tarvitset toisen pistoksen Pistä annosuudella kynällä	

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.