

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa* što odgovara 75 IU. Jedan mililitar rekonstituirane otopine sadrži 75 IU.

* rekombinantni ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Izgled praška: bijeli liofilizirani pelet.

Izgled otapala: bistra bezbojna otopina.

pH rekonstituirane otopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejak odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjerman odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjerman odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjerman odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula.

Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeren odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Mjesto injiciranja treba mijenjati svakog dana.

Za upute o rekonstituciji lijeka vidjeti dio 6.6 i uputu o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekompliciranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distress. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeca rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeca. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonistu GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne (p < 0,05) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
metionin
polisorbat 20
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Za neposrednu i jednokratnu uporabu nakon prvog otvaranja i rekonstitucije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

GONAL-f je dostupan u obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. 1 ml otapala za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 1 ml (staklo tip I) s gumenim čepom.

Lijek se isporučuje u pakiranjima od 1, 5 ili 10 bočica s 1, 5 ili 10 štrcaljki napunjenih otapalom. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

GONAL-f mora se rekonstituirati s otapalom prije upotrebe (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f“).

GONAL-f se može rekonstituirati zajedno s lutropinom alfa te zajedno primijeniti kao jedna injekcija. U tom slučaju prvo treba rekonstituirati lutropin alfa i tada tu otopinu upotrijebiti za rekonstituciju praška GONAL-f.

Studije su pokazale da istovremena primjena s lutropinom alfa znatno ne mijenja djelovanje, stabilnost, farmakokinetička ni farmakodinamička svojstva djelatnih tvari.

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna bočica sadrži 87 mikrograma folitropina alfa* (odgovara 1200 IU) kako bi se osigurala primjena 77 mikrograma (odgovara 1050 IU) u 1,75 ml. Jedan mililitar rekonstituirane otopine sadrži 600 IU.

* rekombinantni ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Rekonstituirana otopina sadrži 9,45 mg benzilnog alkohola po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Izgled praška: bijeli liofilizirani pelet.

Izgled otapala: bistra bezbojna otopina.

pH rekonstituirane otopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

U sljedećoj su tablici navedeni volumeni koji se trebaju primijeniti da bi se u organizam unijela propisana doza:

Doza (IU)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog korigonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je višedozni oblik lijeka GONAL-f namijenjen za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Zbog lokalne reaktivnosti na benzilni alkohol, isto mjesto uboda injekcije ne bi se trebalo upotrebljavati nekoliko dana zaredom.

Pojedinačne rekonstituirane bočice namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Za upute o rekonstituciji lijeka vidjeti dio 6.6 i uputu o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanje jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanje vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Otapalo sadrži benzilni alkohol

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Osjetljivost na lateks

Štitnik za iglu napunjene štrcaljke koja sadrži otapalo za rekonstituciju sadrži lateks (suha prirodna guma), koji može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Oblik (GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju) bez benzilnog alkohola i lateksa dostupan je u slučaju preosjetljivosti na ove pomoćne tvari.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonista GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima
Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)
Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)
Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu $< 1,2$ IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U zečeva, formulacija rekonstituirana s 0,9%-tnim benzilnim alkoholom i sam 0,9% benzilni alkohol imali su za posljedicu blagu hemoragiju i potkožnu upalu nakon jedne supkutane injekcije ili blage upalne i degenerativne promjene nakon jedne intramuskularne injekcije.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije
benzilni alkohol

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rekonstituirana otopina stabilna je 28 dana na temperaturi od ili ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

GONAL-f je dostupan u obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. Otapalo za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 2 ml (staklo tip I) s gumenim čepom. Priložene su također i štrcaljke za primjenu lijeka napravljene od polipropilena s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika.

Lijek je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom za rekonstituciju i 15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak mora se prije uporabe rekonstituirati s 2 ml priloženog otapala.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se rekonstituirati ni s jednim drugim spremnikom lijeka GONAL-f.

Priložena štrcaljka napunjena otapalom koristi se samo za rekonstituciju i nakon toga se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Štrcaljke za primjenu lijeka, graduirane u FSH jedinicama, priložene su u višedoznoj kutiji lijeka GONAL-f. Zamjenski se može koristiti i štrcaljka od 1 ml, graduirana u ml, s pričvršćenom iglom za supkutanu primjenu (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f“).

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna bočica sadrži 44 mikrograma folitropina alfa* (odgovara 600 IU) kako bi se osigurala primjena 33 mikrograma (odgovara 450 IU) u 0,75 ml. Jedan mililitar rekonstituirane otopine sadrži 600 IU.

* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Rekonstituirana otopina sadrži 9,45 mg benzilnog alkohola po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Izgled praška: bijeli liofilizirani pelet.

Izgled otapala: bistra bezbojna otopina.

pH rekonstituirane otopine je od 6,5 do 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

U sljedećoj su tablici navedeni volumeni koji se trebaju primijeniti da bi se u organizam unijela propisana doza:

Doza (IU)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog korigonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je višedozni oblik lijeka GONAL-f namijenjen za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Zbog lokalne reaktivnosti na benzilni alkohol, isto mjesto uboda injekcije ne bi se trebalo upotrebljavati nekoliko dana zaredom.

Pojedinačne rekonstituirane bočice namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Za upute o rekonstituciji lijeka vidjeti dio 6.6 i uputu o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacije spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu doživjeti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeplođnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobrobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Otapalo sadrži benzilni alkohol

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Osjetljivost na lateks

Štitnik za iglu napunjene štrcaljke koja sadrži otapalo za rekonstituciju sadrži lateks (suha prirodna guma), koji može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Oblik (GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju) bez benzilnog alkohola i lateksa dostupan je u slučaju preosjetljivosti na ove pomoćne tvari.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonista GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima
Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)
Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)
Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu $< 1,2$ IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između dvije grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U zečeva, formulacija rekonstituirana s 0,9%-tnim benzilnim alkoholom i sam 0,9% benzilni alkohol imali su za posljedicu blagu hemoragiju i potkožnu upalu nakon jedne supkutane injekcije ili blage upalne i degenerativne promjene nakon jedne intramuskularne injekcije.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Otapalo

voda za injekcije
benzilni alkohol

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rekonstituirana otopina stabilna je 28 dana na temperaturi od ili ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

GONAL-f je u dostupan obliku praška i otapala za injekciju. Prašak je u bočicama od 3 ml (staklo tip I), s gumenim čepom (bromobutil guma) i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. Otapalo za rekonstituciju nalazi se u napunjenim štrcaljkama od 1 ml (staklo tip I) s gumenim čepom. Priložene su također i štrcaljke za primjenu lijeka napravljene od polipropilena s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika.

Lijek je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom za rekonstituciju i 6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak mora se prije uporabe rekonstituirati s 1 ml priloženog otapala.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se rekonstituirati ni s jednim drugim spremnikom lijeka GONAL-f.

Priložena štrcaljka napunjena otapalom koristi se samo za rekonstituciju i nakon toga se mora zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Štrcaljke za primjenu lijeka, graduirane u FSH jedinicama, priložene su u višedoznoj kutiji lijeka GONAL-f. Zamjenski se može koristiti i štrcaljka od 1 ml, graduirana u ml, s pričvršćenom iglom za supkutanu primjenu (u uputi o lijeku vidjeti dio „Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f“).

Rekonstituirana otopina ne smije se primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/031

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 150 IU/0,24 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 150 IU (odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa* u 0,24 ml otopine.

* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO stanice) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra bezbojna otopina.

pH otopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Bolesnici moraju dobiti odgovarajući broj brizgalica za svoj ciklus liječenja te ih je potrebno educirati o pravilnim tehnikama injiciranja.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početa doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpustajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s višedoznim uloškom lijeka GONAL-f namijenjena za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Za upute o primjeni napunjene brizgalice vidjeti dio 6.6 i „Upute za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacija spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu iskusiti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje

gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonistu GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između 2 grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja lijek je potrebno čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana. Bolesnik treba na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napisati datum prve primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca. Lijek je potrebno baciti ako se ne upotrijebi unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgatici, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,24 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 4 igle za upotrebu s brizgalicom za primjenu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti „Upute za uporabu“.

Prije supkutane primjene i ako se napunjena brizgatica čuvala u hladnjaku, napunjenu brizgalicu potrebno je ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgatica se ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću druge vrste grijača.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja.

Lijek GONAL-f 150 IU/0,24 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgatici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

Bacite iskorištene igle odmah nakon davanja injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 300 IU/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 300 IU (odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa* u 0,48 ml otopine.

* rekombinantni ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO stanice) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra bezbojna otopina.

pH otopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Bolesnici moraju dobiti odgovarajući broj brizgalica za svoj ciklus liječenja te ih je potrebno educirati o pravilnim tehnikama injiciranja.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpustajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s višedoznim uloškom lijeka GONAL-f namijenjena za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Za upute o primjeni napunjene brizgalice vidjeti dio 6.6 i „Upute za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacija spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu iskusiti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distress. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanom začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje

gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonistu GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između 2 grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja lijek je potrebno čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana. Bolesnik treba na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napisati datum prve primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca. Lijek je potrebno baciti ako se ne upotrijebi unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,48 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 8 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti „Upute za uporabu“.

Prije supkutane primjene i ako se napunjena brizgalica čuvala u hladnjaku, napunjenu brizgalicu potrebno je ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgalica se ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću druge vrste grijača.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja.

Lijek GONAL-f 300 IU/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

Bacite iskorištene igle odmah nakon davanja injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 450 IU/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 450 IU (odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa* u 0,72 ml otopine.

* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO stanice) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra bezbojna otopina.

pH otopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Bolesnici moraju dobiti odgovarajući broj brizgalica za svoj ciklus liječenja te ih je potrebno educirati o pravilnim tehnikama injiciranja.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpustajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s višedoznim uloškom lijeka GONAL-f namijenjena za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Za upute o primjeni napunjene brizgalice vidjeti dio 6.6 i „Upute za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacija spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu iskusiti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje

gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonistu GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između 2 grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja lijek je potrebno čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana. Bolesnik treba na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napisati datum prve primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca. Lijek je potrebno baciti ako se ne upotrijebi unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgatici, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,72 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tip I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 12 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu lijeka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti „Upute za uporabu“.

Prije supkutane primjene i ako se napunjena brizgalica čuvala u hladnjaku, napunjenu brizgalicu potrebno je ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgalica se ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću druge vrste grijača.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja.

Lijek GONAL-f 450 IU/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgatici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

Bacite iskorištene igle odmah nakon davanja injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/034

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 900 IU/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 900 IU (odgovara 66 mikrograma) folitropina alfa* u 1,44 ml otopine.

* rekombinantan ljudski folikulo-stimulirajući hormon (r-hFSH) proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO stanice) dobivenih tehnologijom rekombinantne DNA

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra bezbojna otopina.

pH otopine je od 6,7 do 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U odraslih žena

- Anovulacija (uključujući sindrom policističnih jajnika) u žena koje ne reagiraju na terapiju klomifencitratom.
- Stimulacija razvoja većeg broja folikula u žena kod kojih se stimulira superovulacija za metode medicinski potpomognute oplodnje kao što su *in vitro* umjetna oplodnja (IVF), transfer gamete u jajovod (engl. *gamete intra-fallopian transfer*, GIFT) i transfer zigote u jajovod (engl. *zygote intra-fallopian transfer*, ZIFT).
- GONAL-f je u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) indiciran za stimulaciju razvoja folikula u žena s teškim nedostatkom LH i FSH.

U odraslih muškaraca

- GONAL-f je indiciran u stimulaciji spermatogeneze u muškaraca s kongenitalnim ili stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom uz istovremenu terapiju ljudskim korionskim gonadotropinom (hCG).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom GONAL-f treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja plodnosti.

Bolesnici moraju dobiti odgovarajući broj brizgalica za svoj ciklus liječenja te ih je potrebno educirati o pravilnim tehnikama injiciranja.

Doziranje

Klinička procjena lijeka GONAL-f ukazuje na potrebu individualiziranja njegovih dnevnih doza, režima primjene i metoda praćenja terapije u svrhu optimiziranja razvoja folikula i umanjivanja rizika od neželjene hiperstimulacije jajnika. Preporučuje se pridržavati početnih doza koje su navedene u nastavku.

Između odgovarajućih doza monodoznog i višedoznog oblika lijeka GONAL-f dokazana je bioekvivalentnost.

Žene s anovulacijom (uključujući i sindrom policističnih jajnika)

GONAL-f se može davati u obliku dnevnih injekcija. U bolesnica s menstruacijom terapiju treba započeti unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa.

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim započinjao je sa 75 do 150 IU FSH na dan te se povećavao po mogućnosti za 37,5 ili 75 IU u intervalima od 7 ili po mogućnosti 14 dana po potrebi kako bi se postigao odgovarajući, ali ne i prejaki odgovor.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Početna doza može se postepeno prilagoditi na: (a) dozu manju od 75 IU na dan ako se na temelju kliničkog profila bolesnice (dob, indeks tjelesne mase, ovarijska rezerva) očekuje prekomjeran odgovor jajnika u smislu broja folikula; ili (b) može se razmotriti doza veća od 75 IU do najviše 150 IU na dan ako se očekuje slab odgovor jajnika.

Odgovor bolesnice potrebno je pažljivo pratiti mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog ciklusa liječenja i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 225 IU FSH.

U slučaju pretjeranog odgovora jajnika prema procjeni liječnika, potrebno je prekinuti terapiju i pričekati s davanjem hCG-a (vidjeti dio 4.4). Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s manjom dozom u odnosu na prethodni ciklus.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, potrebno je primijeniti jednu injekciju rekombinantnog ljudskog koriogonadotropina alfa (r-hCG) od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije.

Žene kod kojih se stimulira superovulacija za razvoj većeg broja folikula prije umjetne oplodnje ili neke druge metode medicinski potpomognute oplodnje

U ispitivanjima u svrhu registracije lijeka, uobičajeni režim terapije za postizanje superovulacije uključivao je primjenu 150 do 225 IU lijeka GONAL-f svaki dan, s početkom 2. ili 3. dana ciklusa.

U kliničkoj praksi, početna doza obično se individualizira na temelju kliničkih značajki bolesnice poput biljega ovarijske rezerve, dobi, indeksa tjelesne mase te, ako je primjenjivo, prethodnog odgovora jajnika na ovarijsku stimulaciju.

Početna doza

Ako se očekuje slab odgovor jajnika, početna doza može se postepeno prilagoditi na dozu koja nije veća od 450 IU na dan. Obrnuto, ako se očekuje prekomjeran odgovor jajnika, početna doza može se smanjiti na dozu manju od 150 IU.

Potrebno je nastaviti pažljivo pratiti odgovor bolesnice mjerenjem veličine i broja folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem lučenja estrogena sve dok se ne postigne odgovarajući razvoj folikula. Lijek GONAL-f može se davati kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistom ili antagonistom gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) za prevenciju prijevremene luteinizacije.

Prilagodbe doze

Ako nema povoljnog odgovora bolesnice (slab ili prekomjeran odgovor jajnika), potrebno je procijeniti nastavak tog terapijskog ciklusa i postupiti prema standardnoj liječničkoj praksi. U slučajevima slabog odgovora, dnevna doza ne smije premašiti 450 IU FSH.

Konačno sazrijevanje folikula

Kada je postignut optimalni odgovor jajnika, primjenjuje se jedna injekcija r-hCG-a od 250 mikrograma ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f kako bi se potaknulo konačno sazrijevanje folikula.

Žene s teškim nedostatkom LH i FSH

Kod žena s nedostatkom LH i FSH, cilj terapije lijekom GONAL-f u kombinaciji s pripravkom luteinizirajućeg hormona (LH) je poticanje razvoja folikula, te potom završnog sazrijevanja folikula nakon davanja ljudskog korionskog gonadotropina (hCG). GONAL-f bi trebalo davati u obliku dnevnih injekcija paralelno s lutropinom alfa. Ako je bolesnica amenoreična te ima nisko lučenje endogenog estrogena, terapija se može započeti u bilo kojem trenutku.

Preporučeni režim terapije započinje sa 75 IU lutropina alfa dnevno, zajedno sa 75 do 150 IU FSH. Terapiju treba prilagoditi individualnom odgovoru bolesnice koji procjenjujemo mjerenjem veličine folikula ultrazvukom i/ili mjerenjem odgovora estrogena.

Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se po mogućnosti trebalo izvršiti nakon intervala od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU. Prihvatljivo je produžiti trajanje stimulacije na najviše 5 tjedana po ciklusu.

Kada se uspije dobiti optimalan odgovor na terapiju, treba dati jednu injekciju od 250 mikrograma r-hCG-a ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon zadnje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Bolesnici se preporučuje spolni odnos na dan injekcije hCG-a i dan poslije. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni liječnika u pojedinom kliničkom slučaju.

Može se razmotriti i podržavanje luteinske faze, budući da manjak tvari s luteotropnim djelovanjem (LH/hCG) nakon ovulacije može dovesti do preranog propadanja žutog tijela.

U slučaju pretjeranog odgovora organizma, potrebno je obustaviti terapiju i prestati davati hCG. Terapiju treba ponovo započeti u idućem ciklusu s dozom FSH manjom u odnosu na prvi ciklus (vidjeti dio 4.4).

Muškarci s hipogonadotropnim hipogonadizmom

GONAL-f treba primjenjivati u dozi od 150 IU 3 puta tjedno, paralelno s hCG-om, kroz najmanje 4 mjeseca. Ukoliko nakon ovog razdoblja bolesnik ne odgovara na terapiju, ovakva se kombinacija lijekova može nastaviti. Suvremeno kliničko iskustvo ukazuje na to da je ponekad potrebna terapija koja traje i do 18 mjeseci kako bi se postigla spermatogeneza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u starijoj populaciji. Sigurnost i djelotvornost lijeka GONAL-f u bolesnika starije dobi nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka GONAL-f u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka GONAL-f u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

GONAL-f je namijenjen supkutanoj primjeni. Injekciju treba davati svaki dan u isto vrijeme.

Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom liječnika. Samostalna primjena lijeka GONAL-f preporučuje se samo kod bolesnika koji su dovoljno motivirani, odgovarajuće podučeni i koji se mogu posavjetovati sa stručnjakom.

Budući da je napunjena brizgalica s višedoznim uloškom lijeka GONAL-f namijenjena za nekoliko injiciranja, bolesnicima je potrebno pružiti jasne upute kako bi se izbjegla pogrešna primjena višedoznog oblika.

Za upute o primjeni napunjene brizgalice vidjeti dio 6.6 i „Upute za uporabu“.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- tumori hipotalamusa ili hipofize
- povećani jajnici ili ciste na jajnicima koje nisu posljedica policistične bolesti jajnika i nepoznate su etiologije
- ginekološka krvarenja nepoznate etiologije
- karcinom jajnika, maternice ili dojke

GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija, primjerice, u sljedećim slučajevima:

- primarno zatajenje rada jajnika
- malformacija spolnih organa koje su nespojive s trudnoćom
- fibroidni tumori maternice nespojivi s trudnoćom
- primarna insuficijencija testisa

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

GONAL-f je snažna gonadotropna tvar sposobna izazvati nuspojave, od blagih do teških, i trebaju je primjenjivati samo oni liječnici koji su detaljno upoznati s problemima neplodnosti i njihovim liječenjem.

Terapija gonadotropinom zahtijeva određenu vremensku obvezu liječnika i pomoćnih zdravstvenih radnika te postojanje odgovarajuće opreme i mogućnosti praćenja postupka liječenja neplodnosti. U žena sigurna i učinkovita primjena lijeka GONAL-f iziskuje redovito praćenje odgovora jajnika ultrazvukom ili čak i bolje u kombinaciji s mjerenjem razine estradiola u serumu. Među bolesnicima mogu postojati razlike u reakcijama na uzimanje FSH, pri čemu je kod nekih bolesnika moguć slab odgovor na FSH, a kod drugih pak vrlo snažan odgovor. I kod žena i kod muškaraca treba koristiti najnižu učinkovitu dozu u odnosu na cilj terapije.

Porfirija

Bolesnike koji boluju od porfirije ili imaju porfiriju u obitelji treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja lijekom GONAL-f. Pogoršanje ili pojava prvih simptoma te bolesti može zahtijevati prekid terapije.

Liječenje žena

Prije početka terapije treba napraviti prikladnu procjenu neplodnosti para i utvrditi moguće kontraindikacije za trudnoću. Posebno treba provjeriti boluju li bolesnice od hipotiroidizma, smanjene aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde, hiperprolaktinemije te je potrebno primijeniti odgovarajuću terapiju.

Bolesnice kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula, bilo kao terapija anovulatorne neplodnosti, bilo zbog procedura vezanih uz metode medicinski potpomognute reprodukcije, mogu iskusiti povećanje jajnika ili razviti hiperstimulaciju. Pridržavanje preporučenog doziranja lijeka GONAL-f i režima primjene te pažljivo praćenje terapije smanjit će incidenciju ovakvih pojava. Kako bi točno tumačio indekse razvoja i sazrijevanja folikula, liječnik mora imati određeno iskustvo u interpretaciji relevantnih testova.

U kliničkim je ispitivanjima dokazana povećana osjetljivost jajnika na GONAL-f kada se primjenjivao zajedno s lutropinom alfa. Ako se čini da bi povećanje doze FSH bilo odgovarajuće, podešavanje doze bi se trebala izvršiti u intervalima od 7 do 14 dana i najbolje u koracima povećanja za 37,5 do 75 IU.

Dosad nisu izravno uspoređene terapija lijekom GONAL-f/luteinizirajućim hormonom i terapija ljudskim menopauzalnim gonadotropinom (hMG). Usporedbe temeljene na povijesnim podacima ukazuju da je uspješnost ovulacije postignute kombinacijom lijeka GONAL-f/LH slična onoj postignutoj hMG-om.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (engl. ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)

Određeni stupanj povećanja jajnika očekivani je učinak kontrolirane stimulacije jajnika. Češći je u žena sa sindromom policističnih jajnika te obično prolazi bez liječenja.

OHSS medicinsko je stanje koje se jasno razlikuje od nekomplikiranog povećanja jajnika i koje se može manifestirati u rastućim stupnjevima težine. Uključuje izraženo povećanja jajnika, visoku razinu seruma spolnih steroidnih hormona i povećanja vaskularne propusnosti, čija posljedica može biti nakupljanje tekućine u peritonealnoj, pleuralnoj te rijetko u perikardijalnoj šupljini.

U teškim slučajevima OHSS-a mogu se uočiti sljedeći simptomi: bol u abdomenu, distenzija abdomena, jako povećanje jajnika, povećanje težine, dispneja, oligurija i gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Klinička procjena može otkriti hipovolemiju, hemokoncentraciju, poremećaj ravnoteže elektrolita, ascites, krv u trbušnoj šupljini, pleuralni izljev, hidrotoraks ili akutni respiratorni distres. Vrlo rijetko, teški OHSS može biti popraćen komplikacijama kao što su torzija jajnika ili tromboembolijama kao što su plućna embolija, ishemijski moždani udar i infarkt miokarda.

Neovisni faktori za razvoj OHSS-a uključuju mladu životnu dob, tjelesnu masu bez masti, sindrom policističnih jajnika, više doze egzogenih gonadotropina, visoku apsolutnu razinu ili brzo rastuću razinu estradiola u serumu i prethodne epizode OHSS-a, velik broj folikula jajnika u razvoju i velik broj oocita prikupljenih u ciklusima medicinski potpomognute oplodnje.

Pridržavanjem preporučenih doza i režima primjene lijeka GONAL-f smanjuje se mogućnost hiperstimulacije jajnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Praćenje ciklusa stimulacije pregledima ultrazvukom i mjerenjima estradiola preporučuje se za rano prepoznavanje faktora rizika.

Postoje dokazi koji ukazuju da hCG ima važnu ulogu u pokretanju OHSS i da taj sindrom može postati težim te se produžiti ako dođe do trudnoće. Stoga, ako se pojave simptomi sindroma hiperstimulacije jajnika, preporučuje se prestanak davanja hCG-a, a bolesnica se treba suzdržavati od spolnog odnosa ili upotrebljavati barijerne metode kontracepcije najmanje 4 dana. OHSS može brzo napredovati (unutar 24 sata) ili čak nekoliko dana te prerasti u teško medicinsko stanje. Najčešće se događa nakon prekida hormonskog liječenja i doseže svoj maksimum otprilike 7 do 10 dana nakon liječenja. Bolesnice stoga treba pratiti najmanje 2 tjedna nakon primjene hCG-a.

Kod metoda medicinski potpomognute reprodukcije, aspiriranje svih folikula prije ovulacije može umanjiti pojavu hiperstimulacije.

Blagi ili umjereni OHSS obično prestaje spontano. Ako dođe do razvoja teškog oblika OHSS-a, liječenje gonadotropinima treba obustaviti ukoliko još traje, a bolesnicu hospitalizirati i započeti specifičnu terapiju za sindrom hiperstimulacije jajnika.

Višeploidne trudnoće

U bolesnica koje su podvrgnute indukciji ovulacije povećana je incidencija višeploidnih trudnoća u usporedbi s prirodnim začećem. Većina višestrukih začeća rezultira blizancima. Višeploidna trudnoća, pogotovo ona s velikim brojem plodova, donosi povećani rizik za razvoj neželjenih pojava u vrijeme trudnoće i u perinatalnom razdoblju.

Kako bi se smanjio rizik od višeploidnih trudnoća, preporučuje se pažljivo praćenje odgovora jajnika.

Rizik višeploidne trudnoće nakon metoda medicinski potpomognute reprodukcije povezan je s brojem prenesenih embrija, njihovom kvalitetom i godinama bolesnice.

Prije početka terapije, bolesnice treba upozoriti na potencijalan rizik rođenja većeg broja djece.

Gubitak trudnoće

Incidencija gubitka trudnoće bilo u vidu spontanog pobačaja ili prekida trudnoće, veća je u bolesnica kod kojih se provodi stimulacija rasta folikula za indukciju ovulacije ili za metode medicinski potpomognute reprodukcije u odnosu na prirodno začeće.

Ektopična trudnoća

Žene koje u anamnezi imaju bolest jajovoda izložene su većem riziku ektopične trudnoće, bilo da je do trudnoće došlo spontanim začećem, bilo uz pomoć terapije neplodnosti. Prevalencija ektopičnih trudnoća nakon potpomognute oplodnje veća je u usporedbi s općom populacijom.

Neoplazme reproduktivnog sustava

Postoje izvješća o neoplazmama jajnika i drugih dijelova reproduktivnog sustava, i benignim i malignim, u žena koje su prošle više ciklusa liječenja neplodnosti. Još nije utvrđeno povećava li terapija gonadotropinima osnovni rizik za razvoj ovih tumora u neplodnih žena ili ne.

Kongenitalne malformacije

Prevalencija kongenitalnih malformacija nakon primjene metoda medicinski potpomognute reprodukcije može biti blago povećana u odnosu na spontana začeća. Smatra se da je to posljedica razlika u karakteristikama roditelja (na primjer: dob majke, karakteristike sperme) i višeploidnih trudnoća.

Tromboembolije

U žena s nedavnom ili trenutno prisutnom tromboembolijskom bolešću ili u žena s opće prepoznatim rizicima za tromboembolijske događaje, kao što su osobna ili obiteljska anamneza, liječenje

gonadotropinima može još više povećati rizik od pogoršanja ili pojave takvih događaja. U ovih žena dobiti primjene gonadotropina treba usporediti s rizicima. No, također treba imati na umu da trudnoća, sama po sebi, baš kao i OHSS, također donosi povećani rizik od tromboembolijskih događaja.

Liječenje muškaraca

Povećana razina endogenog FSH znak je primarne insuficijencije testisa. Ovi bolesnici ne reagiraju na terapiju lijekovima GONAL-f/hCG. GONAL-f se ne smije koristiti kada se ne može postići učinkovita reakcija.

Preporučeno je analizirati sjeme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije, što je dio procjene odgovora na terapiju.

Sadržaj natrija

GONAL-f sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena uporaba lijeka GONAL-f s drugim lijekovima koji se koriste za stimuliranje ovulacije (na primjer hCG, klomifencitrat) može pojačati folikularni odgovor, dok paralelna primjena agonista ili antagonistu GnRH u cilju smanjenja osjetljivosti hipofize može povećati doze lijeka GONAL-f potrebne za postizanje adekvatnog odgovora jajnika. Ne postoje izvješća ni o jednoj drugoj klinički značajnoj interakciji s lijekovima za vrijeme primjene GONAL-f.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoji indikacija za korištenje lijeka GONAL-f tijekom trudnoće. Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća (manje od 300 trudnoća) ukazuju da folitropin alfa ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak.

U ispitivanjima na životinjama nije opažen teratogeni učinak (vidjeti dio 5.3).

U slučaju primjene za vrijeme trudnoće ne postoji dovoljno kliničkih podataka kojima bi se isključio teratogeni učinak lijeka GONAL-f.

Dojenje

GONAL-f nije indiciran za vrijeme dojenja.

Plodnost

GONAL-f je indiciran za primjenu kod neplodnosti (vidjeti dio 4.1).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

GONAL-f ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave obuhvaćaju glavobolju, ciste na jajnicima i lokalne reakcije na mjestu injiciranja (npr. bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja).

Često je prijavljen blagi ili umjereni sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) te se treba smatrati intrinzičnim rizikom postupka stimulacije. Teški OHSS nije uobičajen (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolija se javlja vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

Popis nuspojava

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Liječenje žena

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Glavobolja

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: Tromboembolija (povezana ili nepovezana s OHSS-om)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji probavnog sustava

Često: Bol u abdomenu, distenzija abdomena, grčevi u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: Ciste na jajnicima

Često: Blagi ili umjereni OHSS (uključujući povezanu simptomatologiju)

Manje često: Teški OHSS (uključujući i povezanu simptomatologiju) (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: Komplikacije teškog OHSS

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Liječenje muškaraca

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: Blage do teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije i šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Vrlo rijetko: Egzacerbacija ili pogoršanje astme

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Akne

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: Ginekomastija, varikokela

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Reakcije na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, modrica, oticanje i/ili iritacija na mjestu injiciranja)

Pretrage

Često: Dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu OHSS (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i modulatori spolnog sustava, gonadotropini, ATK oznaka: G03GA05.

Mehanizam djelovanja

Folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH) izlučuju se iz prednjeg režnja hipofize kao odgovor na djelovanje GnRH te imaju komplementarne uloge u razvoju folikula i ovulaciji. FSH stimulira razvoj folikula u jajniku, dok je LH uključen u razvoj folikula, steroidogenezu i maturaciju.

Farmakodinamički učinci

Razine inhibina i estradiola su nakon primjene r-hFSH povišene, što dovodi do indukcije razvoja folikula. Porast razine inhibina u serumu nastupa brzo i može se uočiti već trećeg dana primjene r-hFSH, dok razina estradiola raste sporije i porast se uočava tek od četvrtog dana liječenja. Ukupni volumen folikula počinje se povećavati nakon otprilike 4 do 5 dana svakodnevnog primanja r-hFSH te se, ovisno o odgovoru u bolesnice, maksimalni učinak postiže nakon otprilike 10 dana od početka primjene r-hFSH.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena

U kliničkim ispitivanjima bolesnice s teškim nedostatkom FSH i LH definirane su razinom endogenog LH u serumu < 1,2 IU/l, kako je izmjereno u središnjem laboratoriju. Međutim, treba uzeti u obzir da postoje varijacije između mjerenja LH provedenim u različitim laboratorijima.

Kliničke studije koje su uspoređivale r-hFSH (folitropin alfa) i urinarni FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji (vidjeti tablicu ispod) i indukciji ovulacije pokazale su da je GONAL-f učinkovitiji od urinarnog FSH u smislu manje doze i kraćeg vremena terapije potrebnog za pokretanje sazrijevanja folikula.

Kod medicinski potpomognute oplodnje GONAL-f je pri manjoj ukupnoj dozi i kraćem vremenu terapije nego kod urinarnog FSH, u usporedbi s urinarnim FSH, rezultirao većim brojem dobivenih oocita.

Tablica: Rezultati studije GF 8407 (randomizirana studija s usporednim skupinama koja je uspoređivala djelotvornost i sigurnost lijeka GONAL-f s urinarnim FSH pri medicinski potpomognutoj oplodnji)

	GONAL-f (n = 130)	urinarni FSH (n = 116)
Broj dobivenih oocita	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Broj dana potrebnih za stimulaciju s FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Ukupni broj potrebnih FSH doza (broj FSH 75 IU ampula)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Potreba za povećanjem doze (%)	56,2	85,3

Razlike između 2 grupe bile su statistički značajne ($p < 0,05$) za sve navedene kriterije.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca

U muškaraca s manjkom FSH, primjena lijeka GONAL-f istovremeno s hCG-om kroz najmanje 4 mjeseca potiče spermatogenezu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nema farmakokinetičke interakcije između folitropina alfa i lutropina alfa kada se daju istodobno.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, folitropin alfa se raspoređuje u prostor izvanstanične tekućine s početnim poluvijekom od oko 2 sata i eliminira iz tijela s terminalnim poluvijekom od 14 do 17 sati. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je u rasponu od 9 do 11 l.

Nakon supkutane primjene, apsolutna bioraspoloživost iznosi 66%, a prividni terminalni poluvijek u rasponu je od 24 do 59 sati. Nakon supkutane primjene dokazana je proporcionalnost dozi sve do 900 IU. Nakon ponovljene primjene, folitropin alfa nakuplja se trostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 3 do 4 dana.

Eliminacija

Ukupni klirens je 0,6 l/h i otprilike se 12% doze folitropina alfa izlučuje u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza i genotoksičnosti pored onih navedenih u drugim dijelovima ovog sažetka.

U štakora koji su bili izloženi farmakološkim dozama folitropina alfa (≥ 40 IU/kg na dan) kroz duže vrijeme dokazano je smanjenje plodnosti.

Davanje visokih doza (≥ 5 IU/kg na dan) folitropina alfa uzrokuje smanjenje broja vitalnih fetusa bez teratogenog učinka, te distociju sličnu onoj koja se javlja kod urinarnog menopauzalnog gonadotropina (hMG). No budući da GONAL-f nije indiciran u trudnoći, ovi podaci imaju ograničeni klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

poloksamer 188
saharoza
metionin
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
m-krezol
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon otvaranja lijek je potrebno čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana. Bolesnik treba na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napisati datum prve primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca. Lijek je potrebno baciti ako se ne upotrijebi unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgatici, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,44 ml otopine za injekciju u ulošku od 3 ml (staklo tipa I), s čepom klipa (halobutilna guma) i aluminijskim zatvaračem s unutarnjom oblogom od crne gume.

Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom i 20 igala za upotrebu s brizgalicom za primjenu lijeka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti „Upute za uporabu“.

Prije supkutane primjene i ako se napunjena brizgatica čuvala u hladnjaku, napunjenu brizgalicu potrebno je ostaviti na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi lijek postigao sobnu temperaturu. Brizgatica se ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću druge vrste grijača.

Otopina se ne smije primijeniti ako sadrži čestice ili nije bistra.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja.

Lijek GONAL-f 900 IU/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgatici nije izrađen tako da se uložak može ukloniti.

Bacite iskorištene igle odmah nakon davanja injekcije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/035

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. listopada 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. listopada 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Švicarska

ili

Merck S.L.
C/ Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Španjolska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

GONAL-F 75 IU, KUTIJA S 1, 5 I 10 BOČICA I 1, 5 I 10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa što odgovara 75 IU. Jedan mililitar pripremljene otopine sadrži 75 IU.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbit 20, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
1 napunjena štrcaljka s 1 ml otapala.

5 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
5 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala.

10 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
10 napunjenih štrcaljki s 1 ml otapala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Bacite svu neiskorištenu otopinu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/025 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 napunjena štrcaljka s otapalom

EU/1/95/001/026 5 bočica s praškom za otopinu za injekciju
5 napunjenih štrcaljki s otapalom

EU/1/95/001/027 10 bočica s praškom za otopinu za injekciju
10 napunjenih štrcaljki s otapalom

13. BROJ SERIJE

Lot
Lot otapala

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

gonal-f 75 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI ZA GONAL-f 75 IU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 75 IU prašak za otopinu za injekciju
folitropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

75 IU

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
GONAL-f 75 IU, NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI NAPUNJENOJ OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za prašak za otopinu za injekciju lijeka GONAL-f
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml/napunjena štrcaljka

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**GONAL-f 1050 IU/1,75 ml, KUTIJA S 1 BOČICOM I 1 NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM****1. NAZIV LIJEKA**

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 87 mikrograma folitropina alfa, što odgovara 1200 IU. Jedan mililitar pripremljene otopine sadrži 600 IU.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).
Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju, benzilni alkohol 0,9%.
Štitnik za iglu napunjene štrcaljke sadrži lateks.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
1 napunjena štrcaljka s 2 ml otapala.
15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka građuiranih u FSH jedinicama.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za višestruke injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Otapalo u napunjenoj štrcaljki smije se upotrebljavati samo za rekonstituciju.
Rekonstituiranu bočicu smije primijeniti samo jedan bolesnik.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Svu neiskorištenu otopinu bacite nakon 28 dana.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/021 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
 1 napunjena štrcaljka s otapalom
 15 štrcaljki za jednokratnu uporabu

13. BROJ SERIJE

Lot
Lot otapala

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

gonal-f 1050 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml, NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak za otopinu za injekciju
folitropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. BROJ SERIJE

Lot

6. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1200 IU/bočica

7. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
GONAL-f 1050 IU/1,75 ml, NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za uporabu s lijekom GONAL-f 1050 IU/1,75 ml
voda za injekcije, benzilni alkohol 0,9%

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml/napunjena štrcaljka

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**GONAL-f 450 IU/0,75 ml, KUTIJA S 1 BOČICOM I 1 NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM****1. NAZIV LIJEKA**

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna bočica sadrži 44 mikrograma folitropina alfa, što odgovara 600 IU. Jedan mililitar pripremljene otopine sadrži 600 IU.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH) i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).
Otapalo za otopinu za injekciju: voda za injekciju, benzilni alkohol 0,9%.
Štitnik za iglu napunjene štrcaljke sadrži lateks.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica s praškom za otopinu za injekciju.
1 napunjena štrcaljka s 1 ml otapala.
6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u FSH jedinicama.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za višestruke injekcije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Otapalo u napunjenoj štrcaljki smije se upotrebljavati samo za rekonstituciju.
Rekonstituiranu bočicu smije primijeniti samo jedan bolesnik.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom spremniku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Svu neiskorištenu otopinu bacite nakon 28 dana.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/031 1 bočica s praškom za otopinu za injekciju
1 napunjena štrcaljka s otapalom
6 štrcaljki za jednokratnu uporabu

13. BROJ SERIJE

Lot
Lot otapala

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

gonal-f 450 iu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

GONAL-f 450 IU/0,75 ml, NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak za otopinu za injekciju
folitropin alfa
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. DATUM REKONSTITUCIJE

Datum:

5. BROJ SERIJE

Lot

6. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

600 IU/bočica

7. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
GONAL-f 450 IU/0,75 ml, NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za uporabu s lijekom GONAL-f 450 IU/0,75 ml
voda za injekcije, benzilni alkohol 0,9%

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml/napunjena štrcaljka

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

GONAL-f 150 IU/0,24 ml BRIZGALICA, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 150 IU/0,24 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 150 IU (odgovara 11 mikrograma) folitropina alfa u 0,24 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
1 višedozna napunjena brizgalica
4 igle za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja. Nakon otvaranja lijek potrebno je čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/036 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
4 igle

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gonal-f 150 iu/0,24 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

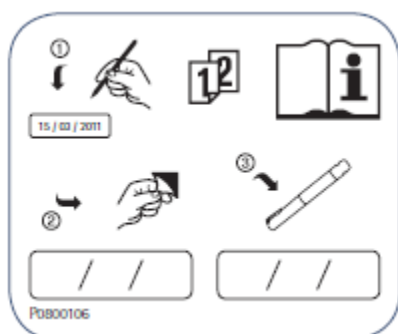
18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI

GONAL-f 150 IU/0,24 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA

Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

GONAL-f 150 IU/0,24 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 150 IU/0,24 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa
supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 IU/0,24 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

GONAL-f 300 IU/0,48 ml BRIZGALICA, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 300 IU/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 300 IU (odgovara 22 mikrograma) folitropina alfa u 0,48 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
1 višedozna napunjena brizgalica
8 igala za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja. Nakon otvaranja lijek potrebno je čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/033 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
8 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gonal-f 300 iu/0,48 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

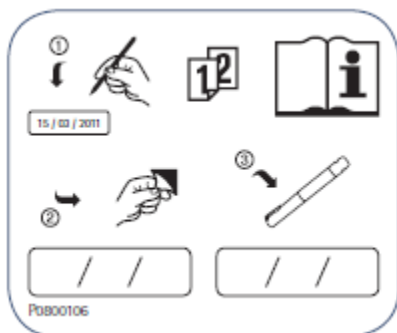
18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI

GONAL-f 300 IU/0,48 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA

Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

GONAL-f 300 IU/0,48 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 300 IU/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa
supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 IU/0,48 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**GONAL-f 450 IU/0,72 ml, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM****1. NAZIV LIJEKA**

GONAL-f 450 IU/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 450 IU (odgovara 33 mikrograma) folitropina alfa u 0,72 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
1 višedozna napunjena brizgalica
12 igala za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja. Nakon otvaranja lijek potrebno je čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/034 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
12 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gonal-f 450 iu/0,72 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

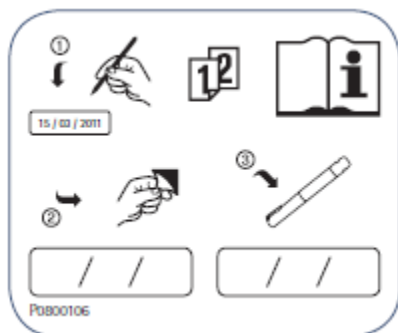
18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI

GONAL-f 450 IU/0,72 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA

Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
GONAL-f 450 IU/0,72 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 450 IU/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa
supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

450 IU/0,72 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

GONAL-f 900 IU/1,44 ml BRIZGALICA, KUTIJA S 1 NAPUNJENOM BRIZGALICOM

1. NAZIV LIJEKA

GONAL-f 900 IU/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna višedozna napunjena brizgalica sadrži 900 IU (odgovara 66 mikrograma) folitropina alfa u 1,44 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
1 višedozna napunjena brizgalica
20 igala za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti nakon tog razdoblja. Nakon otvaranja lijek potrebno je čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/001/035 otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
20 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

gonal-f 900 iu/1,44 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

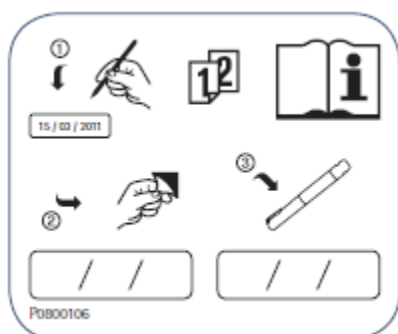
18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BRIZGALICI

GONAL-f 900 IU/1,44 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA

Dodaje se naljepnica koja bolesniku omogućuje upis datuma prve primjene.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

GONAL-f 900 IU/1,44 ml BRIZGALICA, NALJEPNICA BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

GONAL-f 900 IU/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa
supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP nakon prve primjene: 28 dana

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

900 IU/1,44 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL-f

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga).
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla.
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa.
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano).
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.

- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira GONAL-f prije nego što ga možete sami injicirati.
- Ako ćete si sami davati GONAL-f, pažljivo pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku pod naslovom „Kako pripremiti i injicirati GONAL-f prašak i otopinu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnoj koži. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

GONAL-f se ne smije davati u obliku mješavine s ostalim lijekovima u istoj injekciji, osim s lijekom lutropin alfa. Studije su pokazale da se ova dva lijeka mogu miješati i zajedno injicirati bez negativnih utjecaja na bilo koji od tih lijekova.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna bočica sadrži 5,5 mikrograma folitropina alfa.
- Nakon pripreme završne otopine za injekciju u jednom se mililitru otopine nalazi 75 IU (5,5 mikrograma) folitropina alfa.
- Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, metionin, polisorbit 20, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.
- Otapalo je voda za injekcije.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao prašak i otapalo za otopinu koji se koriste za pripremu otopine za injekciju.
- Prašak je bijeli pelet u staklenoj bočici.
- Otapalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenim štrcaljkama, od kojih svaka sadrži 1 ml.
- GONAL-f je dostupan u pakiranjima od 1, 5 i 10 bočica praška s odgovarajućim brojem otapala u napunjenim štrcaljkama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

KAKO SE PRIPREMA I PRIMJENJUJE PRAŠAK I OTAPALO LIJEKA GONAL-f

- U ovom je dijelu objašnjeno kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f.
- Prije početka pripreme prvo pročitajte ove upute u cijelosti.
- Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

1. Operite ruke i pronađite čistu površinu

- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
- Dobro mjesto je čist stol ili kuhinjska površina.

2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu:

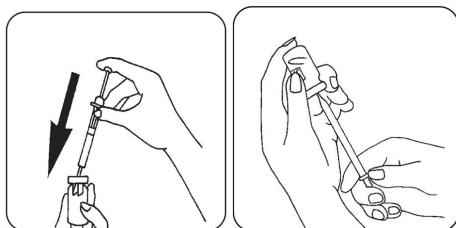
- 1 napunjenu štrcaljku koja sadrži otapalo (bistru tekućinu)
- 1 bočicu koja sadrži GONAL-f (bijeli prašak)
- 1 iglu za pripremu
- 1 tanku iglu za injekciju pod kožu

U pakiranju se ne nalaze:

- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 spremnik za oštre predmete

3. Priprema otopine

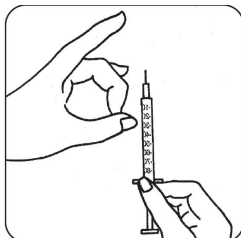
- Uklonite zaštitne zatvarače s bočice s praškom i s napunjene štrcaljke.
- Pričvrstite iglu za pripremu otopine na napunjenu štrcaljku, umetnite je u bočicu s praškom i polagano injicirajte otopinu. Lagano vrtite, ali nemojte vaditi štrcaljku. Nemojte protresati.
- Provjerite je li dobivena otopina bistra i da ne sadrži čestice.
- Bočicu okrenite naopako te lagano izvucite svo otapalo.
- Uklonite štrcaljku iz bočice i pažljivo je odložite. Ne dirajte iglu i nemojte dopustiti da igla dodirne bilo koju površinu.



(Ako Vam je propisana više nego jedna bočica lijeka GONAL-f, polagano ponovno ubrizgajte otopinu u drugu bočicu s praškom, sve dok se propisani broj bočica s praškom ne otopi u otopini. Ako Vam je uz GONAL-f dodatno propisan lutropin alfa, ta dva lijeka možete zajedno pomiješati kao zamjenu zasebnom injiciranju oba lijeka. Nakon otapanja praška lutropin alfa, povucite otopinu natrag u štrcaljku i ponovno je ubrizgajte u bočicu koja sadrži GONAL-f. Nakon što se prašak otopi, povucite otopinu ponovno u štrcaljku. Provjerite ima li čestica i nemojte upotrebljavati otopinu ako nije bistra. Najviše tri spremnika praška mogu se otopiti u 1 ml otapala.)

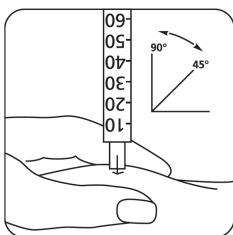
4. Priprema štrcaljke za injiciranje

- Zamijenite iglu s tankom iglom za injekciju.
- Istisnite sve mjehuriće zraka: Ako primijetite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i lagano tapkajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



5. Injiciranje doze

- Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto za injiciranje.
- Očistite odabrano područje kože kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
- S dva prsta čvrsto uhvatite i kožni nabor i ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° pokretom kao da gađate strelicom.
- Injicirajte pod kožu polaganim pritiskom klipa, kao što su Vas naučili. Ne injicirajte izravno u venu. Dajte si koliko god Vam je vremena potrebno da injicirate svu otopinu.
- Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.



6. Nakon injekcije

Bacite sve korištene predmete: Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah zbrinite na siguran način sve igle i prazne staklene spremnike, najbolje u spremnik za oštre predmete. Sva neiskorištena otopina mora se zbrinuti.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL-f

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga).
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla.
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa.
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij, benzilni alkohol i lateks

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Štitnik za iglu napunjene štrcaljke koja sadrži otapalo za rekonstituciju sadrži lateks (suha prirodna guma), koji može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Oblik (GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju) bez benzilnog alkohola i lateksa dostupan je u slučaju da ste alergični na ove sastojke.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano). Pripremljena otopina može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira GONAL-f prije nego što ga možete sami injicirati.
- Ako ćete si sami davati GONAL-f, pažljivo pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku pod naslovom „Kako pripremiti i injicirati GONAL-f prašak i otopinu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU), koje su navedene i na štrcaljkama priloženim u pakiranju.

Ako koristite drugu štrcaljku, koja pokazuje količinu u mililitrima (ml) umjesto u IU, možete uzeti točnu količinu za injekciju u ml prema sljedećoj tablici;

Doza za injiciranje (IU)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon pripreme, otopinu se može čuvati najviše 28 dana.

- Na bočicu s lijekom GONAL-f napišite datum pripreme otopine.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.
- Ne upotrebljavajte otopinu lijeka GONAL-f koja je ostala u bočici nakon 28 dana.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim lijekovima u istoj injekciji.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim spremnicima lijeka GONAL-f unutar iste bočice ili štrcaljke.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna bočica sadrži 1200 IU folitropina alfa.
- Nakon pripreme za primjenu, u 1,75 ml otopine nalazi se 1050 IU (77 mikrograma) folitropina alfa, što znači da se u jednom mililitru otopine nalazi 600 IU (44 mikrograma).
- Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.
- Otapalo sadrži vodu za injekcije i benzilni alkohol.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao prašak i otapalo koji se koriste za pripremu otopine za injekciju.
- Prašak je bijeli pelet u višedoznoj staklenoj bočici.
- Otapalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenoj štrcaljki koja sadrži 2 ml.
- GONAL-f je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otapalom i 15 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u internacionalnim jedinicama (IU FSH).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

KAKO SE PRIPREMA I PRIMJENJUJE PRAŠAK I OTAPALO LIJEKA GONAL-f

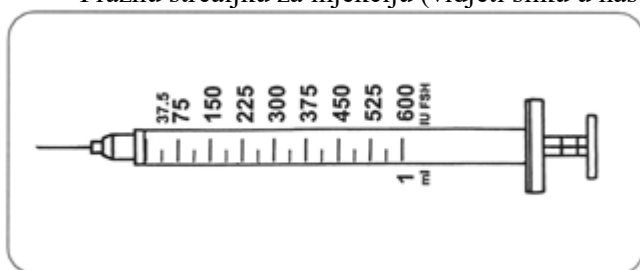
- U ovom je dijelu objašnjeno kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f.
- Prije početka pripreme prvo pročitajte ove upute u cijelosti.
- Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

1. Operite ruke i pronađite čistu površinu

- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
- Dobro mjesto je čist stol ili kuhinjska površina.

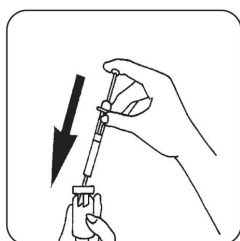
2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu:

- 2 blazinice natopljene alkoholom
- Napunjenu štrcaljku koja sadrži otapalo (bistru tekućinu)
- Bočicu koja sadrži GONAL-f (bijeli prašak)
- Praznu štrcaljku za injekciju (vidjeti sliku u nastavku)



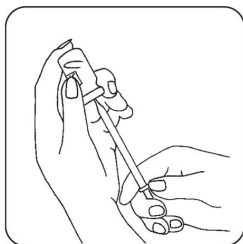
3. Priprema otopine

- Uklonite zaštitne zatvarače s bočice s praškom i s napunjene štrcaljke.
- Uzmite napunjenu štrcaljku, umetnite iglu u bočicu s praškom i polagano ubrizgajte svo otapalo u bočicu koja sadrži prašak.
- Uklonite štrcaljku iz bočice te je bacite (stavite zaštitni zatvarač za sprječavanje ozljeda).
- Ova bočica sadrži nekoliko doza lijeka GONAL-f. Morat ćete je čuvati nekoliko dana i povlačiti samo propisanu dozu svaki dan.



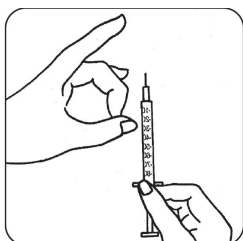
4. Priprema štrcaljke za injiciranje

- Lagano okrećite bočicu s lijekom GONAL-f pripremljenu u 3. koraku. Nemojte protresati. Provjerite je li dobivena otopina bistra i da ne sadrži čestice.
- Uzmite štrcaljku za injekciju i napunite je zrakom povlačenjem klipa na odgovarajuću dozu u međunarodnim jedinicama (IU FSH).
- Gurnite iglu u bočicu, okrenite bočicu naopako i injicirajte zrak u bočicu.
- Povucite propisanu dozu lijeka GONAL-f u štrcaljku za primjenu povlačenjem klipa sve dok ne dosegne odgovarajuću dozu u IU FSH.



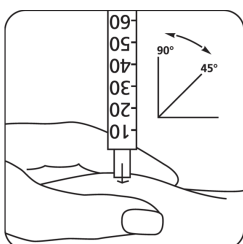
5. Uklanjanje mjehurića zraka

- Ako primijetite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i lagano tapkajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



6. Injiciranje doze

- Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto za injiciranje.
- Očistite odabrano područje kože kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
- S dva prsta čvrsto uhvatite kožni nabor i ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° kao da gađate strelicom.
- Injicirajte pod kožu polaganim pritiskom klipa, kao što su Vas naučili. Ne injicirajte izravno u venu. Dajte si koliko god Vam je vremena potrebno da injicirate svu otopinu.
- Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.



7. Nakon injekcije

- Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah zbrinite na siguran način sve iskorištene igle, najbolje u spremnik za oštre predmete.
- Čuvajte staklenu bočicu s pripremljenom otopinom na sigurnom mjestu. Možda ćete je trebati ponovno. Pripremljena otopina namijenjena je samo za Vas i ne smije se davati drugim bolesnicima.
- Za daljnje injekcije pripremljene otopine lijeka GONAL-f, ponovite korake od 4 do 7.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo GONAL-f

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga).
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla.
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje.
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa.
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij, benzilni alkohol i lateks

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Nakon rekonstitucije priloženim otapalom, ovaj lijek sadrži 1,23 mg benzilnog alkohola u jednoj dozi od 75 IU, što odgovara 9,45 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Štitnik za iglu napunjene štrcaljke koja sadrži otapalo za rekonstituciju sadrži lateks (suha prirodna guma), koji može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Oblik (GONAL-f 75 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju) bez benzilnog alkohola i lateksa dostupan je u slučaju da ste alergični na ove sastojke.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom (supkutano). Pripremljena otopina može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira GONAL-f prije nego što ga možete sami injicirati.
- Ako ćete si sami davati GONAL-f, pažljivo pročitajte upute na kraju ove upute o lijeku pod naslovom „Kako pripremiti i injicirati GONAL-f prašak i otopinu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU), koje su navedene i na štrcaljkama priloženim u pakiranju.

Ako koristite drugu štrcaljku, koja pokazuje količinu u mililitrima (ml) umjesto u IU, možete uzeti točnu količinu za injekciju u ml prema sljedećoj tablici;

Doza za injiciranje (IU)	Volumen za injiciranje (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2 „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadražnost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije pripreme za primjenu, ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Nakon pripreme, otopinu se može čuvati najviše 28 dana.

- Na bočicu s lijekom GONAL-f napišite datum pripreme otopine.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom spremniku radi zaštite od svjetlosti.
- Ne upotrebljavajte otopinu lijeka GONAL-f koja je ostala u bočici nakon 28 dana.

Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se miješati s drugim lijekovima u istoj injekciji.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml prašak ne smije se miješati s ostalim spremnicima lijeka GONAL-f unutar iste bočice ili štrcaljke.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna bočica sadrži 600 IU folitropina alfa.
- Nakon pripreme za primjenu, u 0,75 ml otopine nalazi se 450 IU (33 mikrograma) folitropina alfa, što znači da se u jednom mililitru otopine nalazi 600 IU (44 mikrograma).

- Drugi sastojci su: saharoza, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH.
- Otopalo sadrži vodu za injekcije i benzilni alkohol.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao prašak i otopalo koji se koriste za pripremu otopine za injekciju.
- Prašak je bijeli pelet u višedoznoj staklenoj bočici.
- Otopalo je bistra bezbojna tekućina u napunjenoj štrcaljki koja sadrži 1 ml.
- GONAL-f je dostupan u pakiranju od 1 bočice s praškom s 1 napunjenom štrcaljkom s otopalom i 6 štrcaljki za jednokratnu uporabu za primjenu lijeka graduiranih u internacionalnim jedinicama (IU FSH).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

KAKO SE PRIPREMA I PRIMJENJUJE PRAŠAK I OTAPALO LIJEKA GONAL-f

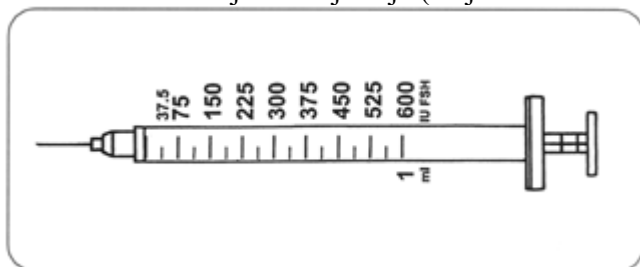
- U ovom je dijelu objašnjeno kako se priprema i primjenjuje prašak i otapalo lijeka GONAL-f.
- Prije početka pripreme prvo pročitajte ove upute u cijelosti.
- Injekciju si dajte svakog dana u isto vrijeme.

1. Operite ruke i pronađite čistu površinu

- Važno je da Vaše ruke i predmeti koje koristite budu što čišći.
- Dobro mjesto je čist stol ili kuhinjska površina.

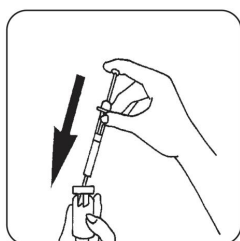
2. Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na površinu:

- 2 blazinice natopljene alkoholom
- Napunjenu štrcaljku koja sadrži otapalo (bistru tekućinu)
- Bočicu koja sadrži GONAL-f (bijeli prašak)
- Praznu štrcaljku za injekciju (vidjeti sliku u nastavku)



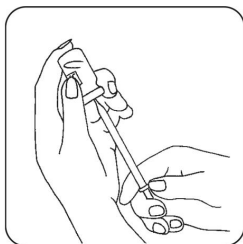
3. Priprema otopine

- Uklonite zaštitne zatvarače s bočice s praškom i s napunjene štrcaljke.
- Uzmite napunjenu štrcaljku, umetnite iglu u bočicu s praškom i polagano ubrizgajte svo otapalo u bočicu koja sadrži prašak.
- Uklonite štrcaljku iz bočice te je bacite (stavite zaštitni zatvarač za sprječavanje ozljeda).
- Ova bočica sadrži nekoliko doza lijeka GONAL-f. Morat ćete je čuvati nekoliko dana i povlačiti samo propisanu dozu svaki dan.



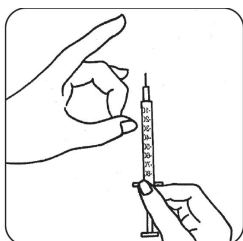
4. Priprema štrcaljke za injiciranje

- Lagano okrećite bočicu s lijekom GONAL-f pripremljenu u 3. koraku. Nemojte protresati. Provjerite je li dobivena otopina bistra i da ne sadrži čestice.
- Uzmite štrcaljku za injekciju i napunite je zrakom povlačenjem klipa na odgovarajuću dozu u međunarodnim jedinicama (IU FSH).
- Gurnite iglu u bočicu, okrenite bočicu naopako i injicirajte zrak u bočicu.
- Povucite propisanu dozu lijeka GONAL-f u štrcaljku za primjenu povlačenjem klipa sve dok ne dosegne odgovarajuću dozu u IU FSH.



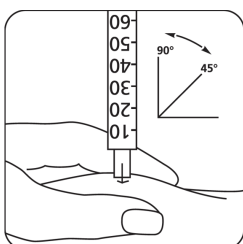
5. Uklanjanje mjehurića zraka

- Ako primijetite mjehuriće zraka u štrcaljki, držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore i lagano tapkajte štrcaljku dok se sav zrak ne skupi na vrhu. Pogurajte klip sve dok ne nestanu mjehurići zraka.



6. Injiciranje doze

- Odmah injicirajte otopinu: Vaš liječnik ili medicinska sestra već su Vam savjetovali gdje trebate dati injekciju (npr. trbuh, prednji dio bedra). Kako biste ublažili nadraživanje kože, svakog dana odaberite drugo mjesto za injiciranje.
- Očistite odabrano područje kože kružnim pokretima vatom natopljenom alkoholom.
- S dva prsta čvrsto uhvatite kožni nabor i ubodite iglu pod kutom od 45° do 90° kao da gađate strelicom.
- Injicirajte pod kožu polaganim pritiskom klipa, kao što su Vas naučili. Ne injicirajte izravno u venu. Dajte si koliko god Vam je vremena potrebno da injicirate svu otopinu.
- Odmah izvucite iglu i kružnim pokretom očistite kožu blazinicom natopljenom alkoholom.



7. Nakon injekcije

- Kada ste završili s davanjem injekcije, odmah zbrinite na siguran način sve iskorištene igle, najbolje u spremnik za oštre predmete.
- Čuvajte staklenu bočicu s pripremljenom otopinom na sigurnom mjestu. Možda ćete je trebati ponovno. Pripremljena otopina namijenjena je samo za Vas i ne smije se davati drugim bolesnicima.
- Za daljnje injekcije pripremljene otopine lijeka GONAL-f, ponovite korake od 4 do 7.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

GONAL f 150 IU/0,24 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za uporabu

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga)
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira napunjena štrcaljka s lijekom GONAL-f.
- Ako si sami dajete GONAL-f, molimo Vas pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnoj koži. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici uloška ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti ako se nije upotrijebio unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napišite datum prve primjene. U tu svrhu je uz „Upute za uporabu“ priložena naljepnica.

- Brizgalica se nakon otvaranja mora čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.
 - Ne upotrebljavajte lijek preostao u napunjenoj brizgalici nakon 28 dana.
- Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna napunjena brizgalica s višedoznim uloškom sadrži 150 IU (11 mikrograma) folitropina alfa u 0,24 ml otopine.
- Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
- Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 4 igle za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

GONAL-f 150 IU/0,24 ml NAPUNJENA BRIZGALICA

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** ubrizgajte dozu
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f
- Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka GONAL-f pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija ili ozljede polomljenim staklom.
- Napunjena brizgalica lijeka GONAL-f služi samo za davanje potkožnih injekcija.
- Napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f upotrijebite samo nakon što Vas je zdravstveni radnik naučio kako je pravilno upotrebljavati.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka GONAL-f trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica, odnosno IU i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** pomoći će Vam da:

- a. odaberete propisanu dozu (slika 1)



Slika 1

- b. provjerite jeste li ubrizgali cijelu injekciju (slika 2)



Slika 2

- c. pročitate koliku preostalu dozu trebate ubrizgati drugom brizgalicom (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. U dnevnik liječenja zabilježite ubrizganu količinu. Ubrižgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali ispravnu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste ubrizgali cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako nije „0” (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu „Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju” (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u dio „**Količina namještena za ubrižgavanje**” (stupac 6) u sljedećem retku.

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

Primjer dnevnika liječenja:

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice <small>150 IU/0,24 ml</small>	5 Propi sana doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze		
					Količina namještena za ubrižgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju	
#1	10/06	07:00	150 IU	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrižgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#2	11/06/	07:00	150 IU	100	100	<input type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input checked="" type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrižgajte ovu količinu. 50.. pomoću nove brizgalice
#2	11/06	07:00	150 IU	N/A	50	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrižgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f

Igla*:



*Prikaz samo u svrhu ilustracije.

Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze i na držaču spremnika predstavljaju broj međunarodnih jedinica (IU) lijeka.

1. korak: pripremite прибор

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka GONAL-f.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

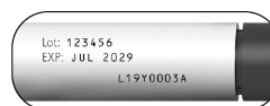
Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše GONAL-f.



Slika 4



Slika 5



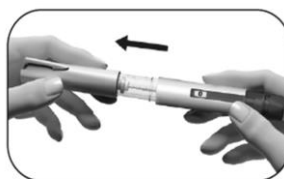
Slika 6

2. korak: pripremite se za injekciju

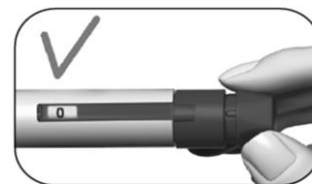
2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.



Slika 7



Slika 8

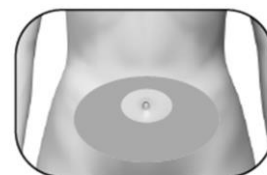
- 2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze „0” (slika 8).

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

- 2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta oko područja trbuha koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

- 2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Slika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

- 3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.
- 3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.
- 3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.
- 3.4 Provjerite da odvojiva zaštitna folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5 Uklonite odvojivu zaštitnu foliju (slika 11).



Slika 10



Slika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva zaštitna folija oštećeni ili čvrsto ne prijanjaju. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojivom zaštitnom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6 Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka GONAL-f tako što ćete ga zavrtnuti sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7 Nježno povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8 Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14).

Nemojte baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9 Držite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10 Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11 Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



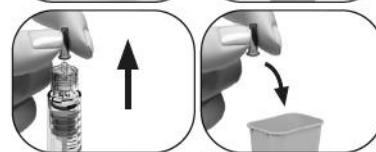
Slika 12



Slika 13



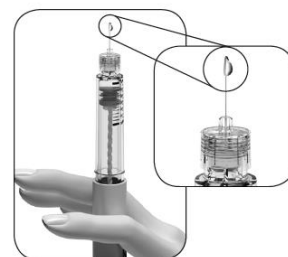
Slika 14



Slika 15

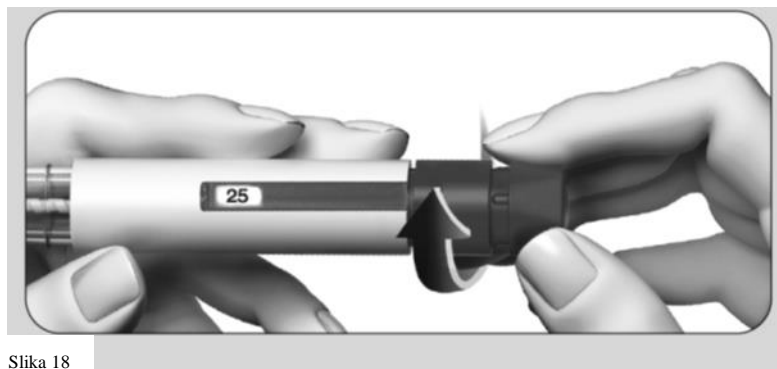
Slika 16

ako	onda
upotrebljavate novu brizgalicu	provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava.
ponovo upotrebljavate brizgalicu	NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu.



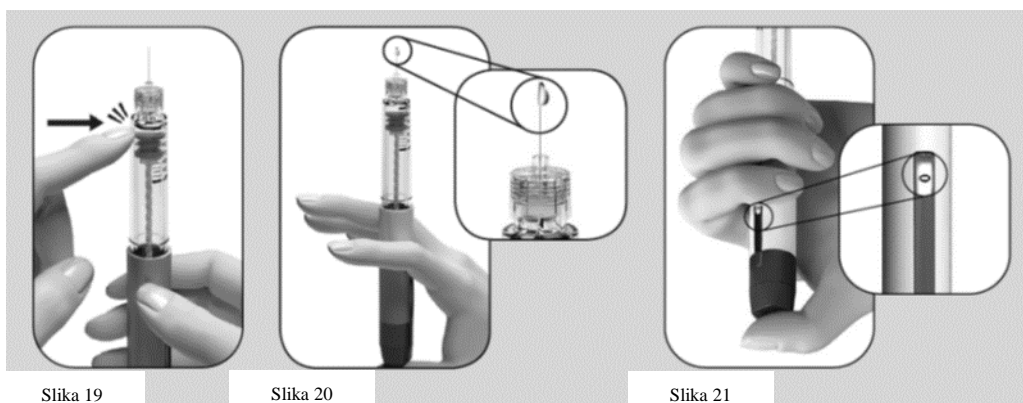
Slika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Slika 18

1. Nježno okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazano „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu.**

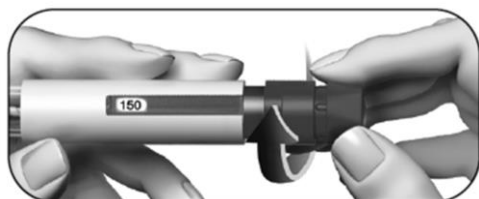
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

Napomena: Brizgalica sadrži 150 IU folitropina alfa. Najviša doza koja se može namjestiti na brizgalici od 150 IU iznosi 150 IU. Najniža doza koja se može namjestiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

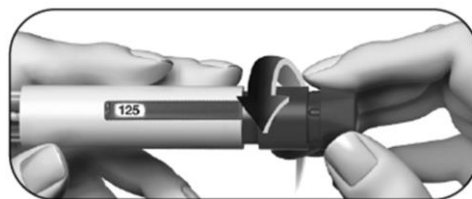
4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.

- Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Slika 22

- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).



Slika 23

- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na **prozorčiću za prikaz doze puna propisana doza**.

5. korak: ubrizgajte dozu

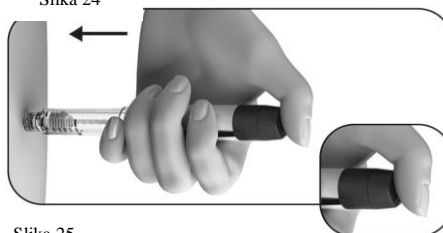
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Slika 24

5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



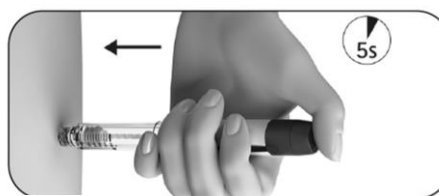
Slika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

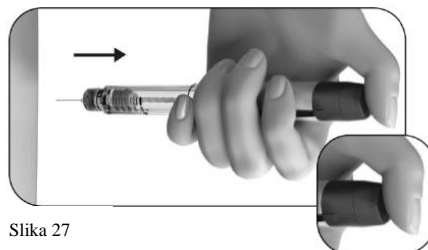
5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvucete iglu iz kože (slika 26).

- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
- Nakon najmanje 5 sekundi, izvucite iglu iz kože **i dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
- Tek kad iglu do kraja izvucete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.

Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvucete iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Slika 28



Slika 29



Slika 30

Slika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazano „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje „0”, dali ste cijelu dozu.

Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalice lijeka GONAL-f prazna. Niste primili punu propisanu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2 u nastavku.



Slika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).

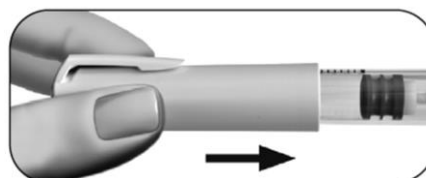
Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



Slika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

- 8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).
- 8.2 Čuvajte brizgalicu zaštićenu zatvaračem na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.
- 8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.




Slika 34

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice 150 IU/ 0,24 ml	5 Propisan a doza	6 7 8	
					Prozorčić za prikaz doze	
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju 
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	150 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

GONAL-f 300 IU/0,48 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za uporabu

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga)
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira napunjena štrcaljka s lijekom GONAL-f.
- Ako si sami dajete GONAL-f, molimo Vas pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnanja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici uloška ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti ako se nije upotrijebio unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napišite datum prve primjene. U tu svrhu je uz „Upute za uporabu“ priložena naljepnica.

- Brizgalica se nakon otvaranja mora čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.
 - Ne upotrebljavajte lijek preostao u napunjenoj brizgalici nakon 28 dana.
- Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna napunjena brizgalica s višedoznim uloškom sadrži 300 IU (22 mikrograma) folitropina alfa u 0,48 ml otopine.
- Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
- Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 8 igala za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

GONAL-f 300 IU/0,48 ml NAPUNJENA BRIZGALICA

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** ubrizgajte dozu
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f
- Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka GONAL-f pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija ili ozljede polomljenim staklom.
- Napunjena brizgalica lijeka GONAL-f služi samo za davanje potkožnih injekcija.
- Napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f upotrijebite samo nakon što Vas je zdravstveni radnik naučio kako je pravilno upotrebljavati.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka GONAL-f trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica, odnosno IU i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** pomoći će Vam da:

- a. odaberete propisanu dozu (slika 1)



Slika 1

- b. provjerite jeste li ubrizgali cijelu injekciju (slika 2)



Slika 2

- c. pročitate koliku preostalu dozu trebate ubrizgati drugom brizgalicom (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.


Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. U dnevnik liječenja zabilježite ubrizganu količinu. Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali ispravnu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste ubrizgali cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako nije „0” (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu „Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju” (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u dio „**Količina namještena za ubrizgavanje**” (stupac 6) u sljedećem retku.

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

Primjer dnevnika liječenja:

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice <small>300 IU/0,48 ml</small>	5 Propisana doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze		
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju	
#1	10/06	07:00	300 IU	125	125	 <input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#2	11/06	07:00	300 IU	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#3	12/06/	07:00	300 IU	125	125	<input type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input checked="" type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu 75.. pomoću nove brizgalice
#3	12/06	07:00	300 IU	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f



1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka GONAL-f.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

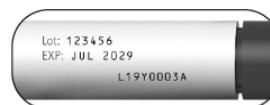
Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše GONAL-f.



Slika 4



Slika 5



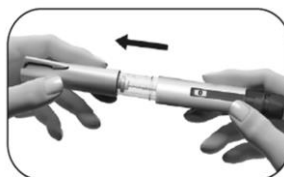
Slika 6

2. korak: pripremite se za injekciju

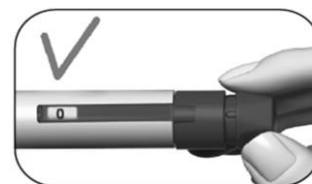
2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio



Slika 7



Slika 8

boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.

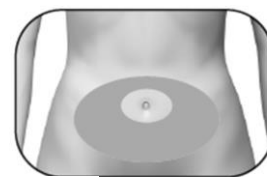
2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze „0” (slika 8).

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta oko područja trbuha koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Slika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.

3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.

3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.

3.4 Provjerite da odvojiva zaštitna folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).

3.5 Uklonite odvojivu zaštitnu foliju (slika 11).



Slika 10



Slika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva zaštitna folija oštećeni ili čvrsto ne prijanjaju. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojivom zaštitnom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

3.6 Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka GONAL-f tako što ćete ga zavrtati sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

3.7 Nježno povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

3.8 Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14).

Nemojte baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

3.9 Držite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

3.10 Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.



Slika 12



Slika 13



Slika 14

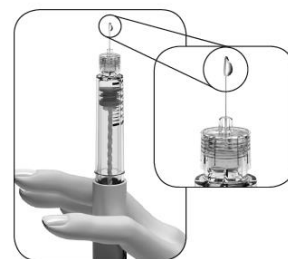


Slika 15

Slika 16

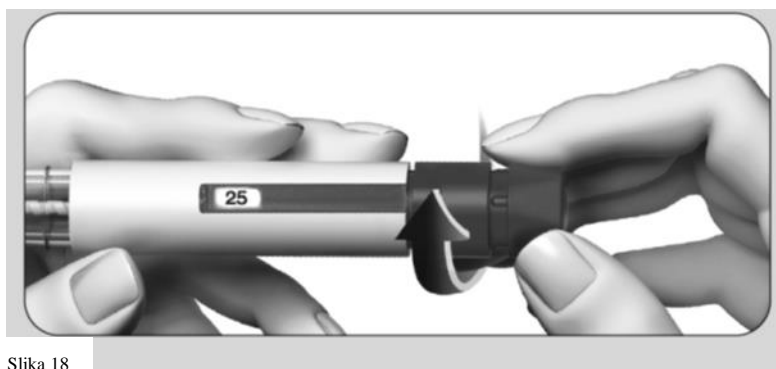
3.11 Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.

ako	onda
upotrebljavate novu brizgalicu	<p>provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava.
ponovo upotrebljavate brizgalicu	<p>NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu.</p>



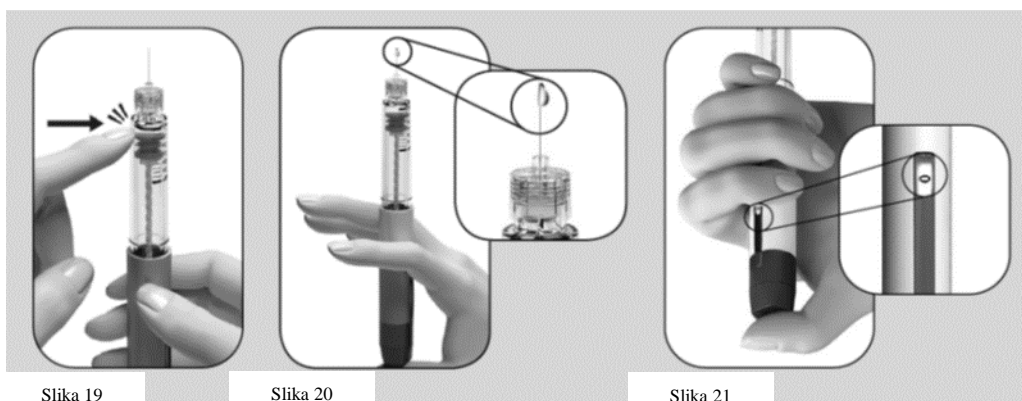
Slika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Slika 18

1. Nježno okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazano „0“ (slika 21).

6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu.**

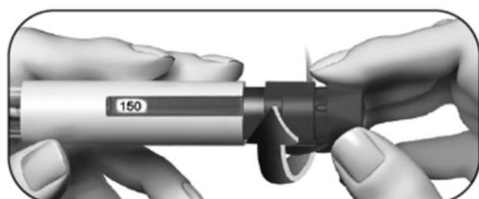
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

Napomena: Brizgalica sadrži 300 IU folitropina alfa. Najviša doza koja se može namjestiti na brizgalici od 300 IU iznosi 300 IU. Najniža doza koja se može namjestiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

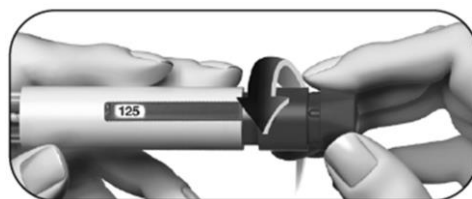
4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.

- Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Slika 22

- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).



Slika 23

- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na **prozorčiću za prikaz doze puna propisana doza.**

5. korak: ubrizgajte dozu

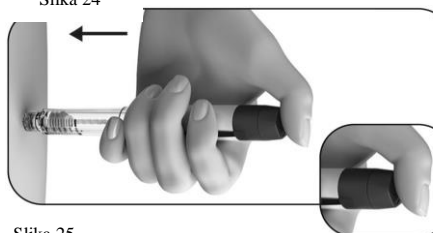
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Slika 24

5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



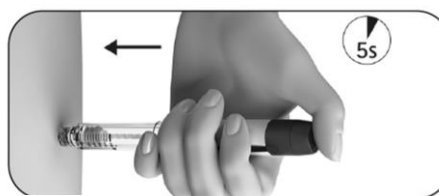
Slika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

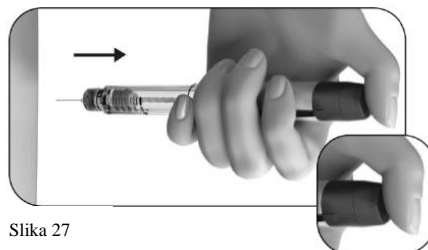
5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).

- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
- Nakon najmanje 5 sekundi, izvucite iglu iz kože **i dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
- Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.

Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Slika 28



Slika 29



Slika 30



Slika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazano „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje „0”, dali ste cijelu dozu.

Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalice lijeka GONAL-f prazna. Niste primili punu propisanu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2 u nastavku.



Slika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).

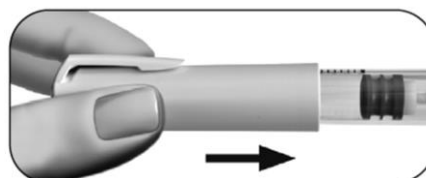
Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



Slika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

- 8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).
- 8.2 Čuvajte brizgalicu zaštićenu zatvaračem na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.
- 8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.



Slika 34

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice 300 IU/ 0,48 ml	5 Propisa na doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze	
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	300 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁺ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁺ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

GONAL-f 450 IU/0,72 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za uporabu

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga)
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u trbuhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira napunjena štrcaljka s lijekom GONAL-f.
- Ako si sami dajete GONAL-f, molimo Vas pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnjanja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici uloška ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti ako se nije upotrijebio unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napišite datum prve primjene. U tu svrhu je uz „Upute za uporabu“ priložena naljepnica.

- Brizgalica se nakon otvaranja mora čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.
 - Ne upotrebljavajte lijek preostao u napunjenoj brizgalici nakon 28 dana.
- Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna napunjena brizgalica s višedoznim uloškom sadrži 450 IU (33 mikrograma) folitropina alfa u 0,72 ml otopine.
- Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
- Isporučuje se u pakiranjima s 1 napunjenom brizgalicom i 12 igala za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

GONAL-f 450 IU/0,72 ml NAPUNJENA BRIZGALICA

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** ubrizgajte dozu
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f
- Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka GONAL-f pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija ili ozljede polomljenim staklom.
- Napunjena brizgalica lijeka GONAL-f služi samo za davanje potkožnih injekcija.
- Napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f upotrijebite samo nakon što Vas je zdravstveni radnik naučio kako je pravilno upotrebljavati.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka GONAL-f trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica, odnosno IU i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** pomoći će Vam da:

- a. odaberete propisanu dozu (slika 1)



Slika 1

- b. provjerite jeste li ubrizgali cijelu injekciju (slika 2)



Slika 2

- c. pročitate koliku preostalu dozu trebate ubrizgati drugom brizgalicom (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.


Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. U dnevnik liječenja zabilježite ubrizganu količinu. Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali ispravnu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste ubrizgali cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako nije „0” (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu „Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju” (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u dio „**Količina namještena za ubrizgavanje**” (stupac 6) u sljedećem retku.

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

Primjer dnevnika liječenja:

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice <small>450 IU/0.72 ml</small>	5 Propisan a doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze		
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju	
#1	10/06	07:00	450 IU	175	175	 .	
#2	11/06	07:00	450 IU	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#3	12/06/	07:00	450 IU	175	175	<input type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input checked="" type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu 75.. pomoću nove brizgalice
#3	12/06	07:00	450 IU	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0“, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f



1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka GONAL-f.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše GONAL-f.



Slika 4



Slika 5



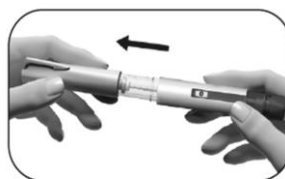
Slika 6

2. korak: pripremite se za injekciju

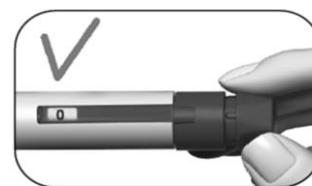
2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.



Slika 7



Slika 8

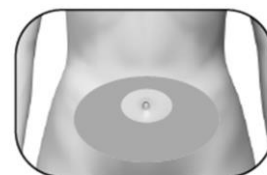
- 2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze „0” (slika 8).

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

- 2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta oko područja trbuha koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

- 2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Slika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

- 3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.
- 3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.
- 3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.
- 3.4 Provjerite da odvojiva zaštitna folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5 Uklonite odvojivu zaštitnu foliju (slika 11).



Slika 10



Slika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva zaštitna folija oštećeni ili čvrsto ne prijanjaju. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojivom zaštitnom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6 Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka GONAL-f tako što ćete ga zavrtnuti sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7 Nježno povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8 Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14).

Nemojte baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9 Držite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10 Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11 Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



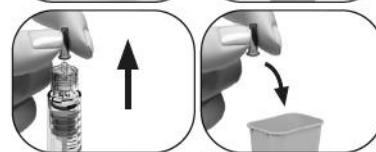
Slika 12



Slika 13



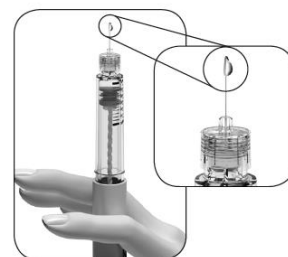
Slika 14



Slika 15

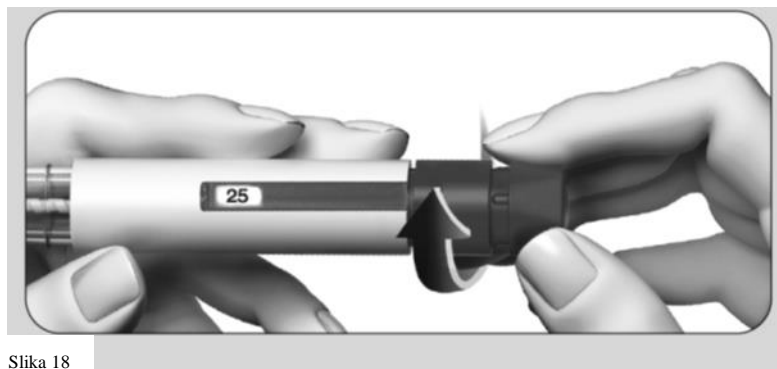
Slika 16

ako	onda
upotrebljavate novu brizgalicu	provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17). <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava.
ponovo upotrebljavate brizgalicu	NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu.



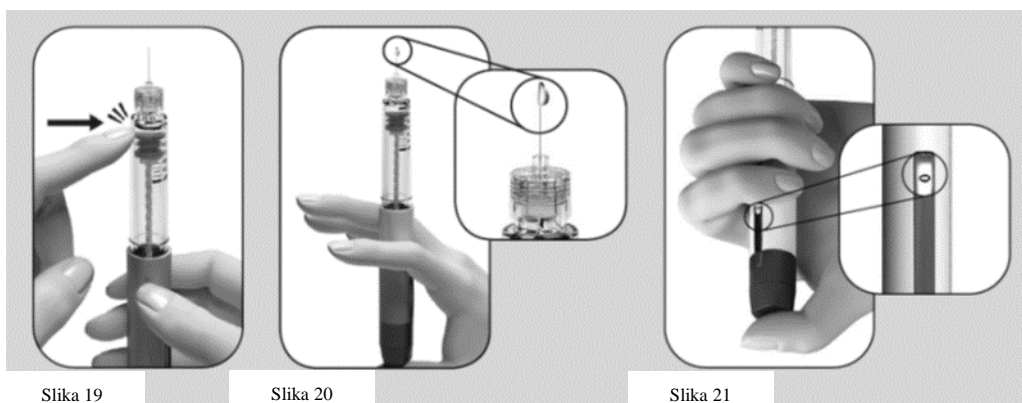
Slika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Slika 18

1. Nježno okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazano „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu.**

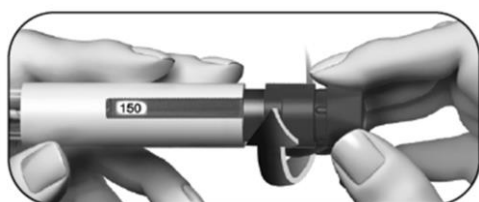
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

Napomena: Brizgalica sadrži 450 IU folitropina alfa. Najviša doza koja se može namjestiti na brizgalici od 450 IU iznosi 450 IU. Najniža doza koja se može namjestiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

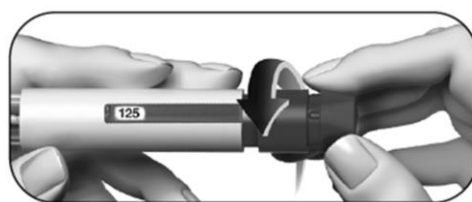
4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.

- Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Slika 22

- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).



Slika 23

- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na **prozorčiću za prikaz doze puna propisana doza**.

5. korak: ubrizgajte dozu

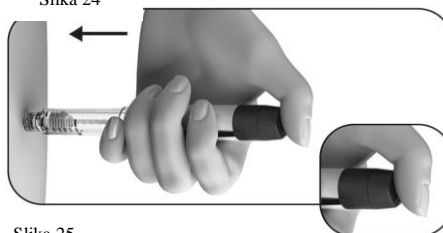
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Slika 24

5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



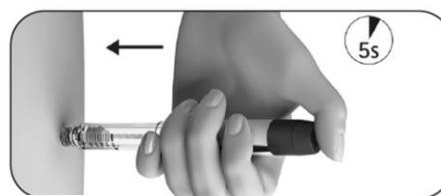
Slika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

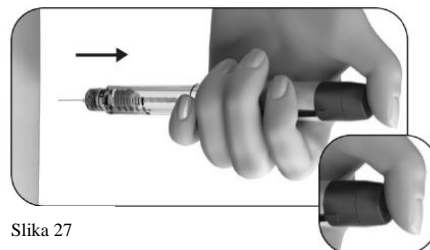
5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).

- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
- Nakon najmanje 5 sekundi, izvucite iglu iz kože **i dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
- Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.

Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Slika 28



Slika 29



Slika 30



Slika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazano „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje „0”, dali ste cijelu dozu.

Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalice lijeka GONAL-f prazna. Niste primili punu propisanu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2 u nastavku.



Slika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).

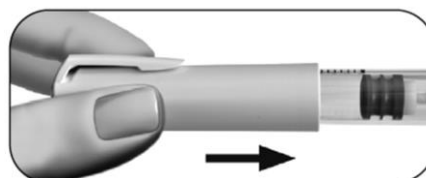
Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



Slika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

- 8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).
- 8.2 Čuvajte brizgalicu zaštićenu zatvaračem na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.
- 8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.




Slika 34

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice <small>450 IU/ 0,72 ml</small>	5 Propisa na doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze	
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju 
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	450 IU		<input type="checkbox"/> ako „0“ injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0“; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

GONAL-f 900 IU/1,44 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici folitropin alfa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je GONAL-f i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f
3. Kako primjenjivati GONAL-f
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati GONAL-f
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
Upute za uporabu

1. Što je GONAL-f i za što se koristi

Što je GONAL-f

GONAL-f sadrži lijek naziva „folitropin alfa“. Folitropin alfa vrsta je „folikulostimulirajućeg hormona“ (FSH) koji pripada skupini hormona koji se zovu „gonadotropini“. Gonadotropini sudjeluju u reprodukciji i plodnosti.

Za što se GONAL-f koristi

U odraslih žena GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- za poticanje oslobađanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena koje ne ovuliraju i ne reagiraju na terapiju lijekom „klomifencitrat“.
- zajedno s još jednim hormonom, „lutropinom alfa“ („luteinizirajući hormon“ ili LH) s ciljem poticanja otpuštanja jajne stanice iz jajnika (ovulacije) u žena čije tijelo proizvodi vrlo malo gonadotropina (FSH i LH).
- kako bi se pomoglo u razvoju i sazrijevanju nekoliko folikula (svaki folikul sadrži jajnu stanicu) u žena koje se podvrgavaju tehnikama potpomognute oplodnje (postupak koji Vam može pomoći da zatrudnite) kao što su tehnike „in vitro umjetne oplodnje“, „prijenos gamete u jajovod“ i „prijenos zigote u jajovod“.

U odraslih muškaraca GONAL-f se koristi u sljedećim slučajevima:

- u kombinaciji s još jednim lijekom „ljudskim korionskim gonadotropinom“ (hCG) s ciljem stvaranja sperme u muškaraca čija je neplodnost uzrokovana niskim razinama određenih hormona.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati GONAL-f

Prije početka liječenja potrebno je provjeriti Vašu plodnost i plodnost Vašeg partnera kod liječnika iskusnog u liječenju problema plodnosti.

Nemojte primjenjivati GONAL-f

- ako ste alergični na folikulostimulirajući hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tumor hipotalamusa ili žlijezde hipofize (oboje su dijelovi mozga)
- ako ste **žena**:
 - i imate povećane jajnike ili vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima) nepoznatog porijekla
 - i imate neobjašnjivo vaginalno krvarenje
 - i bolujete od karcinoma jajnika, maternice ili dojke.
 - i postoji stanje zbog kojeg normalna trudnoća nije moguća, kao što je zatajenje rada jajnika (preuranjena menopauza) ili promjena oblika spolnih organa
- ako ste **muškarac**:
 - i imate nepopravljivo oštećenje testisa.

Nemojte uzimati GONAL-f ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite GONAL-f.

Porfirija

Prije nego što započnete s liječenjem obavijestite svog liječnika ako bolujete od porfirije ili ako je netko u obitelji bolovao od te bolesti (nesposobnosti razgradnje porfirina koja se može prenositi s roditelja na djecu).

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:

- koža Vam postaje krhka i lako se stvaraju mjehurići, naročito na mjestima koja su često izložena sunčevoj svjetlosti, i/ili
- ako imate bolove u truhu, rukama ili nogama.

Liječnik će Vam u tim slučajevima možda savjetovati prekid liječenja.

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)

Ako ste žena, ovaj lijek povećava rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika (engl. *ovarian hyper-stimulation syndrome*, OHSS). To je stanje pri kojem se Vaši folikuli prekomjerno razvijaju te postaju velike ciste. Ako osjetite bol u donjem dijelu trbuha, brzo dobivate na težini, osjećate mučninu ili povraćate, ili otežano dišete, odmah se obratite svojem liječniku. Možda će od Vas zatražiti da prestanete upotrebljavati ovaj lijek (pogledajte dio 4.).

Međutim, ako nemate ovulaciju i pridržavate se preporučene doze i rasporeda uzimanja lijeka, pojava OHSS-a malo je vjerojatna. Terapija lijekom GONAL-f rijetko uzrokuje težak OHSS, osim kada se daje lijek za poticanje konačnog sazrijevanja folikula (koji sadrži ljudski koriogonadotropin, hCG). Ako počinjete razvijati OHSS, liječnik Vam možda neće dati hCG u tom ciklusu liječenja te će Vas uputiti da se suzdržavate od spolnih odnosa ili koristite barijernu metodu kontracepcije najmanje četiri dana.

Višeploidne trudnoće

Tijekom primjene lijeka GONAL-f postoji veća vjerojatnost za višeploidne trudnoće („višestruka trudnoća“, uglavnom blizanci) nego kod prirodnog začeća. Višeploidne trudnoće mogu uzrokovati medicinske komplikacije za Vas i Vašu bebu. Rizik višeploidne trudnoće može se smanjiti na najmanju mjeru ako se koriste preporučene doze i pridržava rasporeda uzimanja lijeka GONAL-f. Prilikom podvrgavanja tehnikama potpomognute oplodnje rizik od višeploidne trudnoće povezan je s Vašim godinama, kvalitetom i brojem oplodjenih jajnih stanica ili embrija koji su Vam implantirani.

Spontani pobačaj

Kada se podvrgavate tehnikama medicinski potpomognute oplodnje ili poticanju rada jajnika zbog stvaranja jajnih stanica, veća je vjerojatnost da ćete doživjeti spontani pobačaj nego kod normalne populacije.

Problemi sa zgrušavanjem krvi (tromboembolije)

Ako ste nedavno ili u prošlosti imali krvne ugruške u nogama ili plućima, ili srčani ili moždani udar, ili ako je u Vašoj obitelji bilo takvih bolesti, postoji povećan rizik da se ovi problemi pojave ili pogoršaju tijekom liječenja lijekom GONAL-f.

Muškarci s previše FSH u krvi

Ako ste muškarac, povećana razina hormona koji stimulira folikule u krvi znak je oštećenja testisa. U ovim slučajevima GONAL-f obično nije učinkovit.

Da bi pratio tijek terapije, Vaš liječnik može tražiti analizu sperme 4 do 6 mjeseci nakon početka terapije ako odluči pokušati liječenje provesti lijekom GONAL-f.

Djeca i adolescenti

GONAL-f nije namijenjen primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i GONAL-f

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Istovremena primjena lijeka GONAL-f i drugih tvari koje stimuliraju ovulaciju (na primjer: hCG, klomifencitrat) može uzrokovati folikularni odgovor.
- Paralelna primjena lijeka GONAL-f i agonista ili antagonista „hormona koji otpušta gonadotropin“ GnRH (lijekova koji smanjuju razine spolnih hormona i prekidaju ovulaciju) može povećati potrebnu dozu lijeka GONAL-f za stvaranje folikula.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, nemojte primjenjivati GONAL-f.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

GONAL-f sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati GONAL-f

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Primjena ovog lijeka

- GONAL-f je namijenjen za potkožnu primjenu injekcijom. Napunjena brizgalica može se upotrijebiti za više injekcija.
- Prvu injekciju lijeka GONAL-f treba provesti pod izravnim nadzorom Vašeg liječnika.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se injicira napunjena štrcaljka s lijekom GONAL-f.
- Ako si sami dajete GONAL-f, molimo Vas pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za uporabu“.

Koliko lijeka trebate primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka trebate uzimati i koliko često. Doze navedene u nastavku izražene su u međunarodnim jedinicama (IU).

Žene

Ako nemate ovulacije i imate neredovite menstruacije ili izostanak menstruacije.

- GONAL-f obično se daje svaki dan.
- Ako imate neredovite menstruacije, počnite primjenjivati GONAL-f unutar prvih 7 dana menstrualnog ciklusa. Ako menstruacija izostaje, možete početi uzimati lijek bilo koji odgovarajući dan.
- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi.
- Dnevna doza lijeka GONAL-f ne smije premašiti 225 IU.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor, procijenit će se nastavak tog terapijskog ciklusa s lijekom GONAL-f i postupiti prema standardnoj kliničkoj praksi.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju treba prekinuti i ne davati hCG (pogledajte dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako su Vam dijagnosticirane vrlo niske razine hormona FSH ili LH

- Uobičajena početna doza lijeka GONAL-f je 75-150 IU zajedno sa 75 IU lutropina alfa.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati svakog dana najviše 5 tjedana.
- Vaše doziranje lijeka GONAL-f može se povećati svakih 7 ili 14 dana za 37,5 do 75 IU, sve dok ne postignete željeni odgovor.
- Kada se postigne odgovarajući odgovor, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f i lutropina alfa. Preporučeno je imati spolni odnos isti dan kada se primi injekcija hCG-a i dan nakon toga. Druga mogućnost je provođenje intrauterine inseminacije ili drugog postupka medicinski potpomognute oplodnje, ovisno o procjeni Vašeg liječnika.

Ako Vaš liječnik ne primijeti željeni odgovor nakon 5 tjedana terapije, taj ciklus liječenja lijekom GONAL-f treba prekinuti. Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u većoj početnoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako dođe do prejakog odgovora Vašeg organizma, terapiju lijekom GONAL-f treba prekinuti i ukinuti davanje hCG-a (vidjeti dio 2. „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Za sljedeći ciklus liječnik će Vam propisati GONAL-f u manjoj dozi nego u prethodnom ciklusu.

Ako morate razviti nekoliko jajnih stanica za prikupljanje prije primjene tehnika medicinski potpomognute oplodnje

- Početna doza lijeka GONAL-f obično se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno i može se postepeno prilagoditi do doze koja nije veća od 450 IU dnevno.
- Liječenje se nastavlja sve dok se jajne stanice ne razviju do željenog stanja. Vaš će liječnik pomoću pretraga krvi i ultrazvuka provjeriti kada je to.
- Kada su Vaše jajne stanice spremne, daje se jedna injekcija od 250 mikrograma „rekombinantnog hCG-a“ (r-hCG, hCG dobiven u laboratoriju posebnom DNA tehnikom) ili 5000 IU do 10 000 IU hCG-a 24 do 48 sati nakon posljednje injekcije lijeka GONAL-f. Tako će Vaše jajne stanice postati spremne za prikupljanje.

Muškarci

- Uobičajena doza lijeka GONAL-f je 150 IU zajedno s hCG-om.
- Ta ćete 2 lijeka primjenjivati 3 puta tjedno najmanje 4 mjeseca.
- Ako ne odgovorite na liječenje nakon 4 mjeseca, liječnik će Vam možda predložiti da nastavite primjenjivati ta 2 lijeka najmanje 18 mjeseci.

Ako primijenite više lijeka GONAL-f nego što ste trebali

Učinci predoziranja lijekom GONAL-f nisu poznati, no ipak treba očekivati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) koji je opisan u dijelu 4. No OHSS će se pojaviti samo ako se primjenjuje i hCG (pogledajte dio 2., „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“).

Ako ste zaboravili primijeniti GONAL-f

Ako zaboravite primijeniti GONAL-f, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Obratite se svojem liječniku odmah kada primijetite da ste zaboravili primijeniti dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave u žena

- Bol u donjem dijelu trbuha uz mučninu ili povraćanje može biti simptom sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). To može značiti da su jajnici prekomjerno reagirali na liječenje te da su nastale velike ciste na jajnicima (pogledajte također u dijelu 2. pod „Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS)“). Ta je nuspojava česta (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba).
- OHSS može postati težak uz jasno uvećane jajnike, smanjeno stvaranje urina, dobivanje na težini, poteškoće pri disanju i/ili s mogućim nakupljanjem tekućine u trbuhu ili prsnom košu. Ta je nuspojava manje česta (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).
- Komplikacije OHSS-a, poput uvrtnanja jajnika ili krvnih ugrušaka, rijetke su (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).
- Ozbiljne komplikacije zbog zgrušavanja krvi (tromboembolijski događaji) ponekad neovisno o OHSS-u vrlo se rijetko bilježe (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba). To može uzrokovati bol u prsnom košu, nedostatak zraka, moždani ili srčani udar (pogledajte također u dijelu 2. pod „Problemi sa zgrušavanjem krvi“).

Ozbiljne nuspojave u muškaraca i žena

- Alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju katkada mogu biti ozbiljne. Ta je nuspojava vrlo rijetka (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba).

Ako primijetite bilo koju gore navedenu nuspojavu, odmah se obratite svojem liječniku koji će od Vas možda zatražiti da prestanete uzimati GONAL-f.

Ostale nuspojave u žena

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Vrećice s tekućinom u jajnicima (ciste na jajnicima)
- Glavobolja
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Bol u trbuhu
- Mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u trbuhu i nadutost

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i poteškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Ostale nuspojave u muškaraca

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja kao što su bol, crvenilo, modrice, oticanje i/ili nadraženost

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- Oticanje vena iznad i iza testisa (varikokela)
- Razvoj dojki, akne ili dobivanje na težini

Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- Katkad se mogu pojaviti alergijske reakcije kao što su osip, crvenilo kože, koprivnjača, otekline lica i teškoće pri disanju. Te reakcije katkada mogu biti ozbiljne.
- Može doći do pogoršanja astme.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati GONAL-f

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici uloška ili kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Prije otvaranja i unutar roka valjanosti, lijek se smije čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja do 3 mjeseca te se mora zbrinuti ako se nije upotrijebio unutar ta 3 mjeseca.

Ostaviti zatvarač na brizgalici, radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja ili ako tekućina sadrži čestice ili nije bistra.

Na napunjenu brizgalicu s lijekom GONAL-f napišite datum prve primjene. U tu svrhu je uz „Upute za uporabu“ priložena naljepnica.

- Brizgalica se nakon otvaranja mora čuvati na temperaturi između 2 °C i 25 °C najviše 28 dana.
 - Ne upotrebljavajte lijek preostao u napunjenoj brizgalici nakon 28 dana.
- Sva neiskorištena otopina mora se baciti na kraju liječenja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što GONAL-f sadrži

- Djelatna tvar je folitropin alfa.
- Jedna napunjena brizgalica s višedoznim uloškom sadrži 900 IU (66 mikrograma) folitropina alfa u 1,44 ml otopine.
- Drugi sastojci su: poloksamer 188, saharoza, metionin, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, m-krezol, kao i koncentrirana fosfatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Kako GONAL-f izgleda i sadržaj pakiranja

- GONAL-f se isporučuje kao bistra, bezbojna tekućina za injekciju u napunjenoj brizgalici.
- Isporučuje se u pakiranju s 1 napunjenom brizgalicom i 20 igala za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu

GONAL-f 900 IU/1,44 ml NAPUNJENA BRIZGALICA

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
folitropin alfa

Sadržaj

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f

- 1. korak:** pripremite pribor
 - 2. korak:** pripremite se za injekciju
 - 3. korak:** pričvrstite iglu
 - 4. korak:** namjestite dozu
 - 5. korak:** ubrizgajte dozu
 - 6. korak:** nakon svake injekcije uklonite iglu
 - 7. korak:** poslije injekcije
 - 8. korak:** spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f
- Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Važne informacije o napunjenoj brizgalici lijeka GONAL-f

- Prije uporabe napunjene brizgalice lijeka GONAL-f pročitajte upute za uporabu i uputu o lijeku.
- Uvijek slijedite sve upute u ovim uputama za uporabu i upute koje Vam je dao zdravstveni radnik jer se one mogu razlikovati od onih kakve ste imali prije. Te upute sprječavaju nepravilno liječenje, nastanak infekcija prilikom davanja injekcija ili ozljede polomljenim staklom.
- Napunjena brizgalica lijeka GONAL-f služi samo za davanje potkožnih injekcija.
- Napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f upotrijebite samo nakon što Vas je zdravstveni radnik naučio kako je pravilno upotrebljavati.
- Zdravstveni radnik će Vam reći koliko napunjenih brizgalica lijeka GONAL-f trebate kako biste dovršili liječenje.
- Injekciju dajte svakog dana u isto vrijeme.
- Brojevi u **prozorčiću za prikaz doze** predstavljaju broj međunarodnih jedinica, odnosno IU i pokazuju dozu folitropina alfa. Zdravstveni radnik će Vam reći koliko IU folitropina alfa trebate ubrizgati svaki dan.
- Brojevi prikazani u **prozorčiću za prikaz doze** pomoći će Vam da:

- a. odaberete propisanu dozu (slika 1)



Slika 1

- b. provjerite jeste li ubrizgali cijelu injekciju (slika 2)



Slika 2

- c. pročitate koliku preostalu dozu trebate ubrizgati drugom brizgalicom (slika 3).



Slika 3

- Nakon svake injekcije odmah uklonite iglu s brizgalice.

Nemojte ponovno upotrebljavati igle.

Nemojte dijeliti brizgalicu i/ili igle s drugom osobom.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.


Kako koristiti dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

Dnevnik liječenja nalazi se na zadnjoj stranici. U dnevnik liječenja zabilježite ubrizganu količinu. Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.

- Zabilježite broj dana liječenja (stupac 1), datum (stupac 2), vrijeme davanja injekcije (stupac 3) i volumen brizgalice (stupac 4).
- Zabilježite propisanu dozu (stupac 5).
- Prije injekcije provjerite jeste li odabrali ispravnu dozu (stupac 6).
- Nakon injekcije pročitajte broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze**.
- Potvrdite da ste ubrizgali cijelu injekciju (stupac 7) ili zabilježite broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** ako nije „0” (stupac 8).
- Po potrebi dajte injekciju drugom brizgalicom nakon što na njoj namjestite dozu na preostalu dozu zabilježenu u dijelu „Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju” (stupac 8).
- Zabilježite tu preostalu dozu u dio „**Količina namještena za ubrizgavanje**” (stupac 6) u sljedećem retku.

Dnevnik liječenja u koji zapisujete dnevnu injekciju (dnevne injekcije) omogućuje Vam da svaki dan provjerite jeste li primili punu propisanu dozu.

Primjer dnevnika liječenja:

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice <small>900 IU/1,44 ml</small>	5 Propisana doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze		
					Količina namještena za ubrizgavanje		Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju
#1	10/06	07:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#2	11/06	07:00	900 IU	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice
#3	12/06/	07:00	900 IU	350	350	<input type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input checked="" type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu. 150.. pomoću nove brizgalice
#3	12/06	07:00	900 IU	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> ako „0”, injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije „0”, potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinu pomoću nove brizgalice

Upoznajte se s napunjenom brizgalicom lijeka GONAL-f



1. korak: pripremite pribor

1.1 Napunjenu brizgalicu ostavite na sobnoj temperaturi najmanje 30 minuta prije uporabe kako bi se lijek ugrijao na sobnu temperaturu.

Nemojte zagrijavati brizgalicu u mikrovalnoj pećnici niti na bilo koji drugi način.

1.2 Pripremite čisto područje na ravnoj, dobro osvijetljenoj površini, kao što je stol ili radna ploča.

1.3 Trebat ćete i (nije isporučeno u pakiranju):

- blazinice natopljene alkoholom i spremnik za oštre predmete (slika 4).

1.4 Operite ruke vodom i sapunom i dobro ih osušite (slika 5).

1.5 Rukom izvadite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f iz pakiranja.

Nemojte se koristiti nikakvim alatom jer njime možete oštetiti brizgalicu.

1.6 Potvrdite da na napunjenoj brizgalici piše naziv lijeka GONAL-f.

1.7 Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice (slika 6).

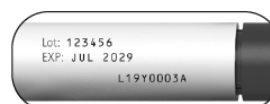
Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je istekao rok valjanosti ili ako na njoj ne piše GONAL-f.



Slika 4



Slika 5



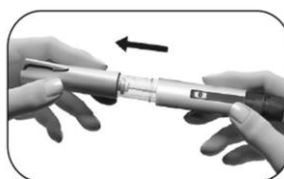
Slika 6

2. korak: pripremite se za injekciju

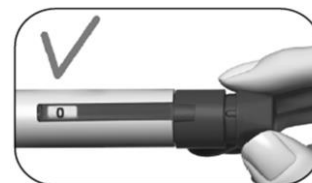
2.1 Uklonite zatvarač brizgalice (slika 7).

2.2 Provjerite je li lijek bistar, bezbojan i bez čestica.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je lijek promijenio boju ili je zamućen jer to može dovesti do infekcije.



Slika 7



Slika 8

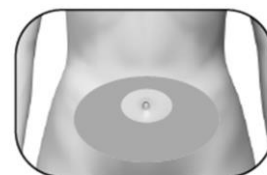
- 2.3 Provjerite je li broj u prozorčiću za prikaz doze „0” (slika 8).

Odaberite mjesto za davanje injekcije:

- 2.4 Zdravstveni radnik treba Vam pokazati mjesta oko područja trbuha koja su pogodna za davanje injekcija (slika 9). Svaki dan izaberite drugo mjesto za davanje injekcije kako bi se smanjio nadražaj kože.

- 2.5 Kožu na mjestu za davanje injekcije obrišite blazinicom natopljenom u alkohol.

Nemojte dodirivati niti prekrivati očišćenu kožu.



Slika 9

3. korak: pričvrstite iglu

Važno: Pazite da obavezno za svaku injekciju upotrijebite novu iglu. Ponovna upotreba igala može uzrokovati infekciju.

- 3.1 Uzmite novu iglu. Koristite se samo priloženim iglama za jednokratnu primjenu.
- 3.2 Provjerite da vanjski zatvarač igle nije oštećen.
- 3.3 Čvrsto uhvatite vanjski zatvarač igle.
- 3.4 Provjerite da odvojiva zaštitna folija na vanjskom zatvaraču igle nije oštećena ili odlijepljena te da rok valjanosti nije istekao (slika 10).
- 3.5 Uklonite odvojivu zaštitnu foliju (slika 11).



Slika 10



Slika 11

Nemojte upotrijebiti iglu ako je oštećena, ako joj je istekao rok valjanosti ili ako su vanjski zatvarač igle ili odvojiva zaštitna folija oštećeni ili čvrsto ne prijanjaju. Upotreba igala kojima je istekao rok valjanosti ili igala s oštećenom odvojivom zaštitnom folijom ili vanjskim zatvaračem igle može dovesti do infekcije. Takvu iglu bacite u spremnik za oštre predmete i uzmite novu iglu.

- 3.6 Pričvrstite vanjski zatvarač igle na spojnicu za iglu s navojem napunjene brizgalice lijeka GONAL-f tako što ćete ga zavrtnuti sve dok ne osjetite lagani otpor (slika 12).

Nemojte prečvrsto zategnuti iglu jer će Vam možda biti teško ukloniti je nakon injekcije.

- 3.7 Nježno povucite vanjski zatvarač igle i uklonite ga (slika 13).

- 3.8 Odložite ga sa strane za kasniju uporabu (slika 14).

Nemojte baciti vanjski zatvarač igle jer on služi za zaštitu od uboda iglom i infekcije pri odvajanju igle od napunjene brizgalice.

- 3.9 Držite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f tako da igla bude usmjerena prema gore (slika 15).

- 3.10 Pažljivo uklonite i bacite zeleni unutarnji štitnik (slika 16).

Nemojte vraćati zeleni unutarnji štitnik na iglu jer to može dovesti do uboda iglom i infekcije.

- 3.11 Pažljivo pogledajte vidi li se kapljica (kapljice) tekućine na vrhu igle.



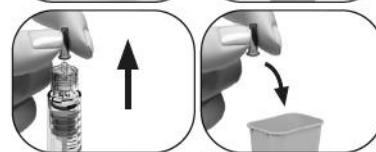
Slika 12



Slika 13



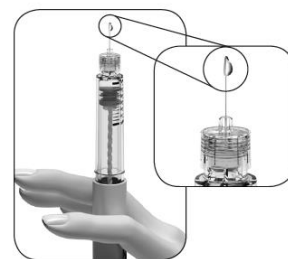
Slika 14



Slika 15

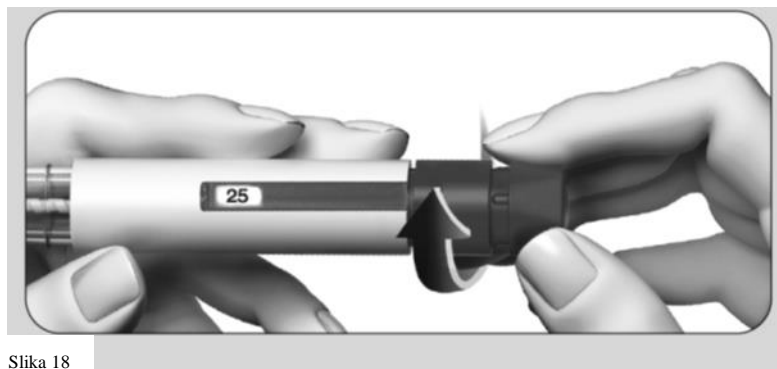
Slika 16

ako	onda
upotrebljavate novu brizgalicu	<p>provjerite vidi li se kapljica tekućine na vrhu igle (slika 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ako vidite kapljicu tekućine, možete nastaviti s 4. korakom: namjestite dozu. • ako ne ugledate kapljicu na vrhu ili blizu vrha igle, morate provesti korake opisane na sljedećoj stranici kako biste istisnuli zrak iz sustava.
ponovo upotrebljavate brizgalicu	<p>NIJE potrebno provjeravati vidi li se kapljica tekućine. Odmah nastavite s 4. korakom: namjestite dozu.</p>



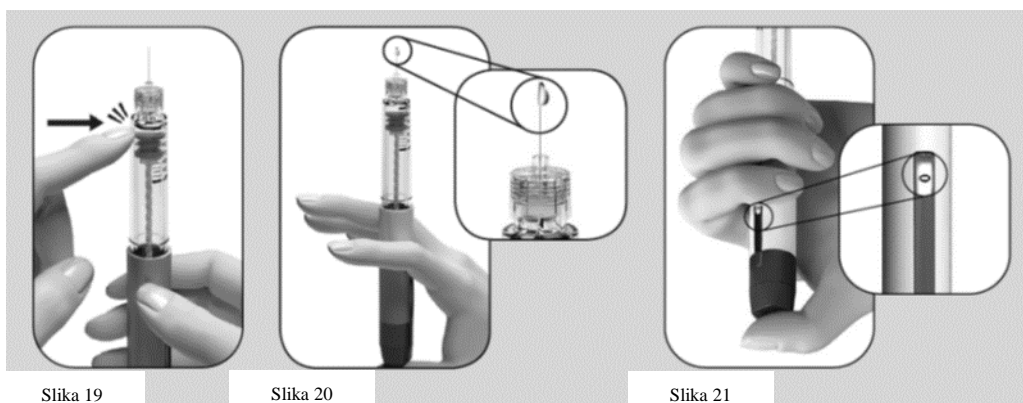
Slika 17

Ako ne ugledate kapljicu (kapljice) tekućine na vrhu ili blizu vrha igle kad prvi put koristite novu napunjenu brizgalicu:



Slika 18

1. Nježno okrenite gumb za namještanje doze unaprijed sve dok se na **prozorčiću za prikaz doze** ne **pojavi „25“** (slika 18).
 - Ako ga zakrenete dalje od „25“, samo okrenite gumb za namještanje doze unatrag.



Slika 19

Slika 20

Slika 21

2. Držite brizgalicu s iglom usmjerenom prema gore.
3. Nježno kucnite po držaču spremnika (slika 19).
4. Pritisnite gumb za namještanje doze **onoliko koliko ide**. Na vrhu igle pojavit će se kapljica tekućine (slika 20).
5. Provjerite je li na **prozorčiću za prikaz doze** prikazano „0“ (slika 21).
6. Nastavite s **4. korakom: namjestite dozu.**

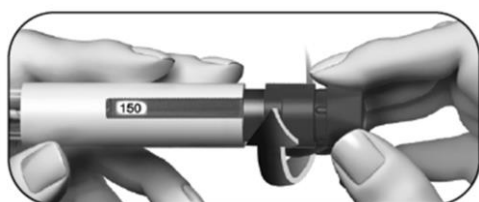
Ako se ne pojavi kapljica tekućine, obratite se zdravstvenom radniku.

4. korak: namjestite dozu

Napomena: Brizgalica sadrži 900 IU folitropina alfa. Najviša doza koja se može namjestiti na brizgalici od 900 IU iznosi 450 IU. Najniža doza koja se može namjestiti iznosi 12,5 IU i može se povećavati za po 12,5 IU do najviše doze.

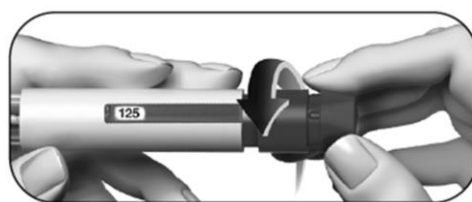
4.1 Okrećite gumb za namještanje doze sve dok se na prozorčiću za prikaz doze ne pojavi željena doza.

- Primjer: Ako je željena doza 150 IU, provjerite prikazuje li se na prozorčiću za prikaz doze broj 150 (slika 22). Ubrizgavanje neodgovarajuće količine lijeka može utjecati na liječenje.



Slika 22

- Okrećite gumb za namještanje doze **unaprijed** za povećanje prikazanog broja (slika 22).



Slika 23

- Ako premašite željenu dozu, gumb za namještanje doze možete okrenuti **unatrag** (slika 23).

4.2 Prije nego što nastavite sa sljedećim korakom provjerite prikazuje li se na **prozorčiću za prikaz doze puna propisana doza**.

5. korak: ubrizgajte dozu

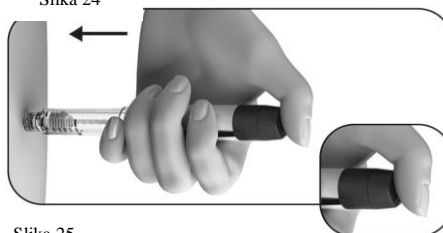
Važno: Ubrizgajte si dozu onako kako Vam je pokazao zdravstveni radnik.

5.1 Polako do kraja ubodite iglu u kožu (slika 24).



Slika 24

5.2 Palac postavite na sredinu gumba za namještanje doze. **Polako pritisnite gumb za namještanje doze do kraja** i držite ga pritisnutim kako biste dali cijelu injekciju (slika 25).



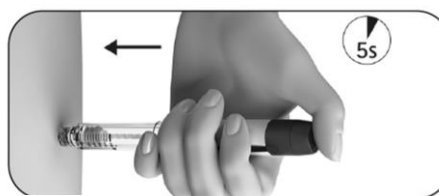
Slika 25

Napomena: Što je veća doza, to treba više vremena da se ubrizga.

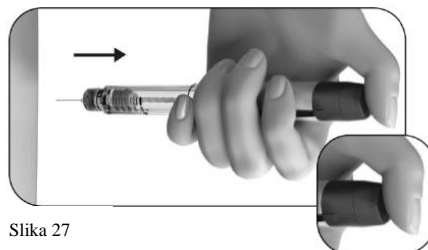
5.3 Držite gumb za namještanje doze pritisnut još najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože (slika 26).

- Broj prikazan u **prozorčiću za prikaz doze** vratit će se na „0”.
- Nakon najmanje 5 sekundi, izvucite iglu iz kože **i dalje držeći pritisnut gumb za namještanje doze** (slika 27).
- Tek kad iglu do kraja izvučete iz kože, otpustite gumb za namještanje doze.

Nemojte otpustiti gumb za namještanje doze sve dok iglu ne izvučete iz kože.



Slika 26



Slika 27

6. korak: nakon svake injekcije uklonite iglu

- 6.1 Postavite vanjski zatvarač igle na ravnu površinu.
- 6.2 Čvrsto držeći napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f jednom rukom, uvucite iglu u vanjski zatvarač igle (slika 28).
- 6.3 Nastavite gurati iglu u zatvarač pritišćući ga o čvrstu površinu sve dok ne začujete „klik“ (slika 29).
- 6.4 Uхватite vanjski zatvarač igle i odvijte iglu okretanjem u suprotnom smjeru (slika 30).
- 6.5 Upotrijebljenu iglu odložite na siguran način u spremnik za oštre predmete (slika 31). Pažljivo rukujte iglom kako biste izbjegli ozljede.



Slika 28



Slika 29



Slika 30



Slika 31

Nemojte ponovno upotrebljavati igle niti ih dijeliti s drugima.

7. korak: poslije injekcije

7.1 Provjerite jeste li dali cijelu injekciju:

- Provjerite je li na prozorčiću za prikaz doze prikazano „0“ (slika 32).

Ako se na prozorčiću za prikaz doze prikazuje „0”, dali ste cijelu dozu.

Ako je u prozorčiću za prikaz doze prikazan broj **veći od 0**, to znači da je napunjena brizgalice lijeka GONAL-f prazna. Niste primili punu propisanu dozu i morate postupiti kako je opisano pod točkom 7.2 u nastavku.



Slika 32

7.2 Ubrizgajte preostalu dozu (samo po potrebi):

- Na **prozorčiću za prikaz doze** prikazat će se preostala količina koju si trebate ubrizgati novom brizgalicom. U primjeru koji je prikazan, preostala količina je 50 IU (slika 33).

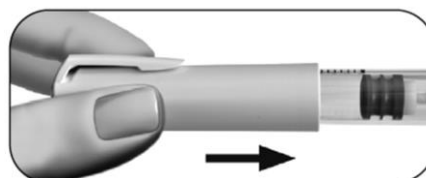
Da biste dovršili davanje doze drugom brizgalicom, ponovite sve korake od 1. do 8.



Slika 33

8. korak: spremite napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f

- 8.1 Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu kako bi se izbjegla infekcija (slika 34).
- 8.2 Čuvajte brizgalicu zaštićenu zatvaračem na sigurnom mjestu te kako je navedeno u uputi o lijeku.
- 8.3 Kad se brizgalica isprazni, upitajte zdravstvenog radnika kako je baciti.



Slika 34

Nemojte spremati brizgalicu dok je igla još pričvršćena na nju jer to može dovesti do infekcije.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu lijeka GONAL-f ako je pala ili ako je brizgalica napukla ili je oštećena jer to može dovesti do ozljeda.

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.

Dnevnik liječenja lijekom GONAL-f u napunjenoj brizgalici

1 Broj dana liječenja	2 Datum	3 Vrijeme	4 Volumen brizgalice 900 IU/1,44 ml	5 Propisa na doza	6 7 8 Prozorčić za prikaz doze	
					Količina namještena za ubrizgavanje	Količina koju treba namjestiti za drugu injekciju
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice
	/	:	900 IU		<input type="checkbox"/> ako,0 ⁴ ; injekcija je potpuna	<input type="checkbox"/> ako nije ,0 ⁴ ; potrebna je druga injekcija Ubrizgajte ovu količinupomoću nove brizgalice

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: {MM/GGGG}.