

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram med follitropin alfa*, som tilsvarer 75 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 75 IE per ml.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret leveres som: hvit frysetørket pellet.

Oppløsningsmiddelet leveres som: klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multippel follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Injeksjonsstedet bør skiftes daglig.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypothyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten

av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multippel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forløp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikelutvikling og eggløsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, når maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sakkarose
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Metionin
Polysorbat 20
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Til umiddelbar bruk og engangsbruk etter åpning og tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

GONAL-f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I), med gummipropp (brombutylgummi) og ”flip-off” aluminiumslokk. Oppløsningsmiddelet på 1 ml er pakket i 1 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp.

Legemidlet foreligger i pakninger på 1, 5 eller 10 hetteglass med 1, 5 eller 10 ferdigfylte sprøyter med oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

GONAL-f må tilberedes med oppløsningsvæsken før bruk (se avsnittet “Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske” i pakningsvedlegget).

GONAL-f kan oppløses sammen med lutropin alfa og administreres sammen som en enkelt injeksjon. I så fall bør lutropin alfa løses opp først og deretter brukes for å blande GONAL-f pulveret.

Studier har vist at samtidig administrering med lutropin alfa ikke endrer aktiviteten, stabiliteten, farmakokinetikken eller de farmakodynamiske egenskapene til virkestoffene signifikant.

Den tilberedte oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995
Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert flerdosehetteglass inneholder 87 mikrogram med follitropin alfa*(som tilsvarer 1200 IE), som gir 77 mikrogram, (som tilsvarer 1050 IE) i 1,75 ml. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Hjelpestoff med kjent effekt

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 9,45 mg benzylalkohol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret leveres som: hvit frysetørket pellet.

Oppløsningsmiddelet leveres som: klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdose-formuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Følgende tabell angir mengden som skal administreres for å gi den forskrevne dosen:

Dose (IE)	Mengde som skal injiseres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multippel follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f flerdose er ment for flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk.

Det samme injeksjonsstedet må ikke brukes på etterfølgende dager, siden lokale reaksjoner på benzylalkohol kan forekomme.

Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon,

elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievriddning eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

Oppløsningsmidlet inneholder benzylalkohol

Etter rekonstituering med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Følsomhet overfor lateks

Kanyleheten på den ferdigfylte sprøyten som inneholder oppløsning til rekonstituering, inneholder lateksgummi (tørr naturgummi), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

En presentasjon (GONAL-f 75 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning) uten benzylalkohol og lateks er tilgjengelig ved tilfeller av overfølsomhet overfor disse hjelpestoffene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggøsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før

fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

I kaniner resulterte injeksjon av både tilberedt preparat med 0,9 % benzylalkohol og 0,9 % benzylalkohol alene, i en lett blødning og subakutt inflammasjon etter en enkelt subkutan injeksjon, eller mild inflammasjon og degenerative forandringer etter en enkelt intramuskulær injeksjon.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sakkarose
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker
Benzylalkohol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Den tilberedte oppløsningen er holdbar i 28 dager ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når legemiddelet er tilberedt (blandet med væsken), skal det oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i den originale beholderen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

GONAL-f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I), med gummipropp (brombutylgummi) og ”flip-off” aluminiumslokk. Oppløsningsmiddelet er

pakket i 2 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp. Administrasjonssprøyten er av polypropylen og den innstøpte kanylen av rustfritt stål.

Legemidlet foreligger i pakninger med 1 hetteglass inneholdende pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for tilberedning, samt 15 engangssprøyter for administrasjon gradert i FSH-enheter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver skal tilberedes med de medfølgende 2 ml oppløsningsvæske før bruk.

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver må ikke blandes i andre GONAL-f-beholdere.

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal kun brukes til tilberedning, og deretter kasseres i samsvar med gjeldende lokale krav. Boksen med GONAL-f flerdose inneholder et sett med administrasjonssprøyter gradert i FSH-enheter. Alternativt kan graderte 1 ml-sprøyter med fast kanyle for subkutan injeksjon brukes (se avsnittet "Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske" i pakningsvedlegget).

Den tilberedte oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklær.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert flerdosehetteglass inneholder 44 mikrogram med follitropin alfa*(som tilsvarer 600 IE), som gir 33 mikrogram, (som tilsvarer 450 IE) i 0,75 ml. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

Hjelpestoff med kjent effekt

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 9,45 mg benzylalkohol per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret leveres som: hvit frysetørket pellet.

Oppløsningsmiddelet leveres som: klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,5 til 7,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdose-formuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Følgende tabell angir mengden som skal administreres for å gi den forskrevne dosen:

Dose (IE)	Mengde som skal injiseres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multippel follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f flerdose er ment for flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk.

Det samme injeksjonsstedet må ikke brukes på etterfølgende dager, siden lokale reaksjoner på benzylalkohol kan forekomme.

Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoreringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon,

elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

Oppløsningsmidlet inneholder benzylalkohol

Etter rekonstituering med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Følsomhet overfor lateks

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten som inneholder oppløsning til rekonstituering, inneholder lateksgummi (tørr naturgummi), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

En presentasjon (GONAL-f 75 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning) uten benzylalkohol og lateks er tilgjengelig ved tilfeller av overfølsomhet overfor disse hjelpestoffene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønns hormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggøsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før

fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

I kaniner resulterte injeksjon av både tilberedt preparat med 0,9 % benzylalkohol og 0,9 % benzylalkohol alene, i en lett blødning og subakutt inflammasjon etter en enkelt subkutan injeksjon, eller mild inflammasjon og degenerative forandringer etter en enkelt intramuskulær injeksjon.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Sakkarose
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)

Oppløsningsmiddel

Vann til injeksjonsvæsker
Benzylalkohol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Den tilberedte oppløsningen er holdbar i 28 dager ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Når legemiddelet er tilberedt (blandet med væsken), skal det oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i den originale beholderen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

GONAL-f leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske. Pulveret er pakket i 3 ml hetteglass (glass type I) med gummipropp (brombutylgummi) og "flip-off" aluminiumsløkk. Oppløsningsmiddelet er

pakket i 1 ml ferdigfylte sprøyter (glass type I) med gummipropp. Administrasjonssprøyten er av polypropylen og den innstøpte kanylen av rustfritt stål.

Legemidlet foreligger i pakninger med 1 hetteglass inneholdende pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske for tilberedning, samt 6 engangssprøyter for administrasjon gradert i FSH-enheter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver skal tilberedes med medfølgende 1 ml oppløsningsvæske før bruk.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver må ikke blandes i andre GONAL-f-beholdere.

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal kun brukes til tilberedning, og deretter kasseres i samsvar med gjeldende lokale krav. Boksen med GONAL-f flerdose inneholder et sett med administrasjonssprøyter gradert i FSH-enheter. Alternativt kan graderte 1 ml-sprøyter med fast kanyle for subkutan injeksjon brukes (se avsnittet "Hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske" i pakningsvedlegget).

Den tilberedte oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 150 IE (som tilsvarer 11 mikrogram) follitropin alfa* i 0,24 ml oppløsning.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Pasientene må gis korrekt antall penner for behandlingsforløpet og læres opp til å bruke korrekt injeksjonsteknikk.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdoseformuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig brukt behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multipl follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk. For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggløsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Poloksamer 188
Sakkarose
Metionin
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd. Oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C. Pasienten skal skrive første bruksdag på GONAL-f ferdigfylt penn.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Produktet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderrampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselukk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 4 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se ”Bruksanvisning”.

Før subkutan administrasjon, og hvis den ferdigfylte pennen har vært kjølt ned, skal den ferdigfylte pennen få stå i romtemperatur i minst 30 minutter før injisering, for å la legemidlet nå romtemperatur. Pennen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med annet varmeelement.

Oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd.

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderrampullen ikke kan fjernes.

Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) follitropin alfa* i 0,48 ml oppløsning.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Pasientene må gis korrekt antall penner for behandlingsforløpet og læres opp til å bruke korrekt injeksjonsteknikk.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdoseformuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig brukt behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multipl follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk. For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoreringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggløsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå < 1,2 IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant (p < 0,05) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Poloksamer 188
Sakkarose
Metionin
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd. Oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C. Pasienten skal skrive første bruksdag på GONAL-f ferdigfylt penn.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Produktet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderrampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselukk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 8 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se ”Bruksanvisning”.

Før subkutan administrasjon, og hvis den ferdigfylte pennen har vært kjølt ned, skal den ferdigfylte pennen få stå i romtemperatur i minst 30 minutter før injisering, for å la legemidlet nå romtemperatur. Pennen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med annet varmeelement.

Oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd.

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderrampullen ikke kan fjernes.

Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) follitropin alfa* i 0,72 ml oppløsning.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Pasientene må gis korrekt antall penner for behandlingsforløpet og læres opp til å bruke korrekt injeksjonsteknikk.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdoseformuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig brukt behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multipl follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk. For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypotyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggløsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå < 1,2 IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant (p < 0,05) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Poloksamer 188
Sakkarose
Metionin
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd. Oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C. Pasienten skal skrive første bruksdag på GONAL-f ferdigfylt penn.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Produktet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderrampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselokk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 12 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se ”Bruksanvisning”.

Før subkutan administrasjon, og hvis den ferdigfylte pennen har vært kjølt ned, skal den ferdigfylte pennen få stå i romtemperatur i minst 30 minutter før injisering, for å la legemidlet nå romtemperatur. Pennen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med annet varmeelement.

Oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd.

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderrampullen ikke kan fjernes.

Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/034

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) follitropin alfa* i 1,44 ml oppløsning.

* rekombinant humant follikkelstimulerende hormon (r-hFSH) produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar fargeløs oppløsning.

Ferdig tilberedt oppløsning har pH 6,7 til 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hos voksne kvinner

- Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.
- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel *in vitro*-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.
- GONAL-f i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er indisert for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH og FSH mangel.

Hos voksne menn

- GONAL-f kan gis sammen med humant koriongonadotropin (hCG) ved stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Pasientene må gis korrekt antall penner for behandlingsforløpet og læres opp til å bruke korrekt injeksjonsteknikk.

Dosering

Klinisk vurdering av GONAL-f viser at daglig dosering, behandlingsregimer og overvåking bør være personlig tilpasset for å optimalisere follikulær utvikling og for å redusere risikoen for uønsket ovarial hyperstimulering. Det anbefales at man følger doseringen nedenfor.

Tilsvarende doser av monodose- og flerdoseformuleringen av GONAL-f er vist å være bioekvivalente.

Kvinner med anovulasjon (medregnet polycystisk ovarialsyndrom)

GONAL-f kan gis som en kur med daglige injeksjoner. Hos kvinner som menstruerer, skal behandling påbegynnes innen de første 7 dagene av menstruasjonssyklus.

I registreringsstudiene ble et vanlig brukt behandlingsregime med 75 til 150 IE FSH daglig brukt og økte om nødvendig fortrinnsvis med 37,5 eller 75 IE ved 7 eller helst 14 dagers mellomrom for å oppnå en tilfredsstillende, men ikke for sterk respons.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Startdosen kan justeres trinnvis (a) lavere enn 75 IE per dag hvis det forventes en overdreven ovarierespons i form av antall follikler basert på pasientens kliniske profil (alder, kroppsmasseindeks, ovariereserve); eller (b) høyere enn 75 opp til maksimalt 150 IE per dag kan vurderes hvis det forventes en lav ovarierespons.

Pasientens respons bør overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og -antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør den daglige dosen ikke overstige 225 IE FSH.

Dersom en for sterk ovarierespons oppnås i henhold til legens vurdering, bør behandling avsluttes og hCG skal ikke gis (se pkt. 4.4). Behandling gjenopptas i neste syklus med lavere dose enn ved syklusen før.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5000 IE-10 000 IE hCG gis 24-48 timer etter siste GONAL-f injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG-administrasjon. Alternativt kan man utføre en intrauterin inseminasjon.

Kvinner som gjennomgår ovarialstimulering for multipl follikkelutvikling før in vitro-fertilisering (IVF) eller andre teknikker for assistert befruktning

I registreringsstudiene omfattet et vanlig behandlingsregime for superovulering tilførsel av 150 til 225 IE GONAL-f daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen.

I klinisk praksis er startdosen som regel personlig tilpasset basert på pasientens kliniske egenskaper, som markører for ovariereserve, alder, kroppsmasseindeks, og, hvis aktuelt, tidligere ovarierespons på ovarialstimulering.

Startdose

Hvis det forventes lav ovarierespons, kan startdosen justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere. Omvendt, hvis en overdreven ovarierespons forventes, kan startdosen reduseres til under 150 IE.

Pasientens respons bør fortsette å overvåkes nøye ved å måle follikkelstørrelse og antall ved ultralyd og/eller østrogensekresjon inntil tilstrekkelig follikkelutvikling er oppnådd.

GONAL-f kan gis enten alene eller, for å forhindre prematur luteinisering, i kombinasjon med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH) agonist eller antagonist.

Dosejusteringer

Dersom pasienten ikke responderer (enten lav eller overdreven ovarierespons), bør fortsettelse av behandlingssyklusen evalueres og administreres i henhold til legens standardpraksis. I tilfeller med lav respons bør daglig dose ikke overstige 450 IE FSH.

Endelig follikkelmodning

Når optimal ovarierespons oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opptil 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter den siste GONAL-f injeksjon for å utløse endelig follikkelmodning.

Kvinner med alvorlig LH og FSH mangel

Hos kvinner som mangler LH og FSH, er hensikten med behandling med GONAL-f i forbindelse med luteiniserende hormon (LH), å fremme follikulær utvikling etterfulgt av endelig modning etter administrasjon av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f bør gis som en kur med daglige injeksjoner sammen med lutropin alfa. Hvis pasienten har amenoré og lav endogen østrogensekresjon, kan denne behandlingen påbegynnes når som helst.

Anbefalt behandlingsregime innledes med 75 IE lutropin alfa daglig sammen med 75 til 150 IE FSH. Behandlingen bør tilpasses hver pasients individuelle respons, ved å måle follikkelstørrelse ved ultralyd og østrogenrespons.

Dersom man må øke FSH dosen, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller. Doseøkning bør være 37,5-75 IE. Stimuleringstiden i en enkelt syklus kan forlenges til opptil 5 uker.

Når optimal reaksjon oppnås, bør en enkel injeksjon på 250 mikrogram r-hCG eller 5000 IE opp til 10 000 IE hCG gis 24 til 48 timer etter siste GONAL-f og lutropin alfa injeksjon. Pasienten anbefales å ha samleie samme dag og dagen etter hCG administrasjon. Intrauterin inseminasjon eller annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning kan utføres basert på legens vurdering av det kliniske tilfellet som et alternativ.

Lutealfasestøtte kan være aktuelt, ettersom mangel på substanser med luteotrop aktivitet (LH /hCG) etter ovulasjon kan føre til prematur corpus luteum svikt.

Dersom en for sterk reaksjon oppnås, bør behandling avsluttes og hCG holdes tilbake (se forsiktighetsregler). Behandlingen gjenopptas i neste syklus med lavere dosering enn ved syklusen før (se pkt. 4.4).

Menn med hypogonadotrop hypogonadisme

GONAL-f bør gis i en dose på 150 IE tre ganger pr. uke samtidig med hCG, i minst 4 måneder. Dersom pasienten ikke har respondert etter denne behandlingstiden, kan kombinasjonsbehandlingen fortsette. Klinisk erfaring viser at behandling i minst 18 måneder kan være nødvendig for å oppnå spermatogenese.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den eldre populasjonen. Sikkerhet og effekt av GONAL-f hos eldre pasienter er ikke fastslått.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av GONAL-f hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke GONAL-f i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag.

Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise.

Da GONAL-f ferdigfylt penn med flerdosesylinderampulle skal brukes til flere injeksjoner, må pasienten gis tydelige instruksjoner for å unngå feilaktig bruk. For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og pakningsvedlegget.

For instruksjoner vedrørende administrering med den ferdigfylte pennen, se pkt. 6.6 og ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- tumor i hypothalamus eller hypofysen
- ovarieforstørrelse eller ovariecyste som ikke er relatert til polycystisk ovarialsyndrom og er av ukjent opprinnelse
- gynekologisk blødning av ukjent årsak
- ovarial-, livmor- eller brystkreft

GONAL-f er kontraindisert når effektiv respons ikke kan oppnås, som ved:

- primær ovarialsvikt
- misdannelser i kjønnsorganene som er uforenlig med graviditet
- fibromyomer i uterus som er uforenlig med graviditet.
- primær testikulær insuffisiens

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelle anbefalinger

GONAL-f er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer.

Gonadotropinbehandling krever en viss tidsforpliktelse av leger og annet helsepersonell, samt at aktuelt monitoringsutstyr er tilgjengelig. Regelmessig kontroll av ovarialrespons med ultralyd, enten alene eller med samtidig måling av serumøstradiolnivåer, er påkrevd for effektiv bruk av GONAL-f hos kvinner. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsformålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Porfyri

Pasienter med porfyri eller med porfyri i familien, skal kontrolleres nøye under behandling med GONAL-f. Om en forverring av tilstanden eller om porfyri skulle oppstå, kan det bli nødvendig å stoppe behandlingen.

Behandling hos kvinner

Før man begynner behandling bør parets infertilitet bedømmes på en hensiktsmessig måte og mulige kontraindikasjoner mot graviditet vurderes. Pasienten bør særlig vurderes med henblikk på hypothyreoidisme, adrenokortikal svikt, hyperprolaktinemi, og egnet behandling bør gis.

Pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelvekst som behandling for infertilitet pga. anovulasjon eller ved assistert befruktning, kan oppleve ovarieforstørrelse eller hyperstimulering. Ved å følge den anbefalte behandlingen med GONAL-f og ved nøye monitorering reduseres forekomsten av slike tilfeller. For riktig fortolkning av tegn på follikkelutvikling og modning bør legen ha erfaring i fortolkning av disse prøvene.

Økt ovarieell sensitivitet er sett i kliniske utprøvinger når GONAL-f administreres med lutropin alfa. Dersom den daglige FSH dosen skal økes, bør dosetilpasning skje med 7 til 14 dagers intervaller og med doseøkning på 37,5 til 75 IE.

Direkte sammenligning av GONAL-f/LH mot humant menopausalt gonadotropin (hMG) er ikke utført. Sammenligning av historiske data kan tyde på at ovulasjonsraten som oppnås med GONAL-f/LH er lik den som oppnås med hMG.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovarieforstørrelse er en forventet effekt av kontrollert ovariestimuli. Det ses oftere hos kvinner med polycystisk ovarialsyndrom og går som regel tilbake uten behandling.

I forskjell til ukomplisert ovarieforstørrelse er OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrader. Det omfatter uttalt ovarieforstørrelse, høye serumkonsentrasjoner av gonadale steroider og økt vaskulær permeabilitet som kan føre til ansamling av væske i peritonealhulen, pleurahulen og perikard (sjelden).

Følgende symptomer kan observeres ved alvorlige tilfeller av OHSS: abdominalsmerter, abdominal distensjon, alvorlig ovarieforstørrelse, vektøkning, dyspné, oliguri og gastrointestinale symptomer, blant annet kvalme, oppkast og diaré. Klinisk undersøkelse kan vise hypovolemi, hemokonsentrasjon, elektrolyttforstyrrelser, ascites, hemoperitoneum, plevravæske, hydrothorax eller akutt åndenød. Svært sjelden kan alvorlige tilfeller av OHSS forverres av ovarievridding eller tromboemboliske komplikasjoner som lungeemboli, iskemisk slag eller myokardinfarkt.

Uavhengige risikofaktorer for utvikling av OHSS inkluderer ung alder, slank kroppsmasse, polycystisk ovarialsyndrom, høyere doser av eksogene gonadotropiner, høyt absolutt eller raskt stigende serumøstradiolnivåer og tidligere episoder med OHSS, et stort antall utviklende follikler og et stort antall oocytter hentet fra sykluser med assistert befruktningsteknologi (ART).

Fastholdelse til anbefalt GONAL-f dose og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimuli (se pkt. 4.2 og 4.8). Overvåking av stimulisykluser ved bruk av ultralyd i tillegg til østradiolmålinger anbefales for tidlig identifisering av risikofaktorer.

Det finnes beviser som tyder på at hCG spiller en nøkkelrolle ved utløsning av OHSS og at syndromet kan være mer alvorlig og langvarig hvis graviditet forekommer. Derfor anbefales det at hCG tilbakeholdes og at pasienten rådes til å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager hvis tegn på ovarial hyperstimulering forekommer. OHSS kan utvikle seg raskt (innen 24 timer) eller over flere dager til å bli en alvorlig medisinsk tilstand. Det forekommer oftest etter at hormonbehandling er avsluttet og når sin høyde omtrent syv til ti dager etter behandling. Pasientene bør derfor følges i minst to uker etter hCG administrasjon.

Ved assistert befruktning kan aspirasjon av alle follikler før ovulasjon redusere forekomsten av hyperstimulering.

Mild eller moderat OHSS forsvinner som regel spontant. Dersom alvorlig OHSS forekommer anbefales det at gonadotropinbehandlingen avbrytes og at pasienten legges inn i sykehus og egnet behandling påbegynnes.

Multipel graviditet

Sammenlignet med naturlig befruktning øker hyppigheten av multipel graviditet og flerlingefødsler hos pasienter som gjennomgår ovulasjonsinduksjon. De fleste av disse er tvillinger. Multipel graviditet, særlig med høyt antall, innebærer økt risiko for maternelle og perinatale komplikasjoner.

For å redusere risikoen for multipel graviditet anbefales nøye kontroll av ovarialrespons.

Ved assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet relatert til antall embryo som blir tilbakeført, embryoenes kvalitet og alderen til pasienten.

Før behandlingsstart bør pasienter opplyses om risikoen for flerlingefødsel.

Spontanabort

Forekomsten av spontan abort er større hos pasienter som gjennomgår stimulering av follikkelutvikling for ovulasjonsinduksjon eller assistert befruktning enn etter normal befruktning.

Ektopisk graviditet

Kvinner med sykdom i egglederene i anamnesen har risiko for ektopisk graviditet, enten graviditeten skyldes spontan eller assistert befruktning. Forekomst av ektopisk graviditet etter assistert befruktning ble rapportert som høyere enn ellers i befolkningen.

Neoplasmer i reproduksjonssystemet

Ovarialcancer og andre neoplasmer i reproduksjonssystemet er rapportert, både benigne og maligne, hos kvinner som har gjennomgått multiple regimer for infertilitetsbehandling. Det er ikke klarlagt om behandling med gonadotropiner øker risiko for slike tumorer eller ikke hos infertile kvinner.

Medfødte misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser kan være noe høyere etter assistert befruktning enn etter spontane graviditeter. Dette antar man kan komme av forskjeller i parenterale karakteristika (f.eks. maternell alder, sædcellekarakteristika) og flerlingssvangerskap.

Tromboembolisme

Hos kvinner med nylig eller pågående tromboembolisk sykdom eller kvinner som har en forhøyet risiko for tromboembolisme, kan behandling med gonadotropiner ytterligere øke risikoen for forverring eller forekomst av slike hendelser. Hos disse kvinnene må fordelene med behandling med gonadotropiner veies opp mot risikoen. Det skal også poengteres at graviditet i seg selv, i tillegg til OHSS, også øker risiko for tromboembolisme.

Behandling hos menn

Forhøyede endogene FSH-nivåer er tegn på primær testikulær svikt. Slike pasienter responderer ikke på GONAL-f/hCG-terapi. GONAL-f skal ikke brukes når en effektiv respons ikke kan oppnås.

Sædanalyse anbefales 4 til 6 måneder etter behandlingsstart for å hjelpe med å vurdere responsen.

Natriuminnhold

GONAL-f inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av GONAL-f med andre legemidler for stimulering av ovulasjon (f.eks. hCG, klomifensitrat) kan forsterke follikkelresponsen. Samtidig bruk av GnRH-agonist eller antagonist for å fremkalle desensitivisering i hypofysen kan derimot øke doseringsbehovet av GONAL-f for å oppnå tilfredsstillende ovarialrespons. Ingen klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler er rapportert ved behandling med GONAL-f.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

GONAL-f er ikke indisert for bruk under graviditet. Data fra et begrenset antall eksponerte graviditeter (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer verken for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av follitropin alfa.

Ingen teratogen effekt er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

I tilfelle eksponering under graviditet er det ikke tilstrekkelig med data til å ekskludere en teratogen effekt av GONAL-f.

Amming

GONAL-f er ikke indisert ved amming.

Fertilitet

Gonal-f er indisert for bruk ved infertilitet (se pkt. 4.1)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

GONAL-f har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige rapporterte bivirkningene er hodepine, ovarialcyster og lokale reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet).

Mildt eller moderat ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har vært vanlig rapportert og bør anses som en reell risiko av stimuleringsprosedyren. Alvorlig OHSS er mindre vanlig (se pkt. 4.4).

Tromboembolisme forekommer svært sjeldent (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien brukt nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Behandling hos kvinner

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Karsykdommer

Svært sjeldne: Tromboembolisme (både tilknyttet og atskilt fra OHSS)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Abdominalsmerte, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, kvalme, oppkast, diaré

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært vanlige: Ovarialcyster

Vanlige: Mild eller moderat OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi)

Mindre vanlige: Alvorlig OHSS (inkludert tilknyttet symptomatologi) (se pkt. 4.4)

Sjeldne: Komplikasjon av alvorlig OHSS

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Behandling hos menn

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Milde til alvorlige allergiske reaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner og sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Eksaserbasjon eller forverring av astma

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Akne

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Gynekomasti, varikocele

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hematom, hevelse og/eller irritasjon på injeksjonsstedet)

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekten av overdosering med GONAL-f er ikke kjent, men det er en mulighet for at OHSS kan forekomme (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, gonadotropiner, ATC-kode: G03GA05

Virkningsmekanisme

Follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) utskilles fra hypofysens forlapp som en respons på GnRH, og spiller en komplementær rolle i follikkelutvikling og eggløsning. FSH stimulerer utviklingen av ovariefollikler, mens virkningen av LH er involvert i follikkelutvikling, steroidgenese og modning.

Farmakodynamiske effekter

Inhibin- og østradiol (E2)-nivåer økes etter administrasjon av r-hFSH med etterfølgende induksjon av follikkelutvikling. Serumnivå av inhibitin øker raskt og kan observeres så tidlig som på den tredje dagen med r-hFSH-administrasjon, mens E2-nivåene tar lenger tid, og en økning observeres ikke før fra fjerde dag av behandlingen. Totalt follikkelvolum begynner å øke etter 4 til 5 dager med daglig r-hFSH-dosering og, avhengig av pasientens respons, nås maksimal effekt etter ca. 10 dager fra starten av r-hFSH-administrasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet hos kvinner

I kliniske utprøvinger ble pasienter med alvorlig FSH og LH mangel, definert ved et endogent serum LH nivå $< 1,2$ IE/l, målt i et sentrallaboratorium. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater på LH-målinger kan variere mellom ulike laboratorier.

I kliniske studier som sammenlignet r-hFSH (follitropin alfa) og urinderivert FSH ved assistert befruktning (se tabell nedenfor) og ovulasjonsinduksjon, var GONAL-f mer effektiv enn urinderivert FSH, ved at en lavere total dose og kortere behandlingstid var nødvendig for å utløse follikulær modning.

Ved assistert befruktning resulterte behandling med GONAL-f i uthenting av et høyere antall oocytter sammenlignet med urinderivert FSH, og ved lavere total dose og med kortere behandlingstid enn urinderivert FSH.

Tabell: Resultater fra studie GF 8407 (randomisert parallellgruppe-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av GONAL-f og urinderivert FSH ved assistert befruktning)

	GONAL-f (n = 130)	urinderivert-FSH (n = 116)
Antall uthentede oocytter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antall dager hvor FSH-stimulering var nødvendig	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Totaldose av FSH (antall ampuller med FSH 75 IE)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov for å øke dosen (%)	56,2	85,3

Forskjellen mellom de 2 gruppene var statistisk signifikant ($p < 0,05$) med hensyn til alle nevnte kriterier.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn

Hos menn med for lite FSH, induseres spermatogenese ved behandling med GONAL-f og hCG i minst 4 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ingen farmakokinetisk interaksjon mellom follitropin alfa og lutropin alfa ved samtidig administrering.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon fordeles follitropin alfa i ekstracellulærvæsken med halveringstid på ca. 2 timer og utskilles fra kroppen med eliminasjonshalveringstid på 14 til 17 timer. Steady-state distribusjonsvolumet er i området 9 til 11 l.

Etter subkutan administrasjon er absolutt biotilgjengelighet 66 %, og den tilsynelatende terminale halveringstiden er i området 24 til 59 timer. Doseproporsjonaliteten etter subkutan administrasjon ble vist opptil 900 IE. Etter gjentatt administrasjon akkumuleres follitropin alfa til tre ganger høyere nivå og steady-state oppnås innen 3 til 4 dager.

Eliminasjon

Total clearance er 0,6 l/t og omkring 12 % av dosen med follitropin alfa utskilles i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet i tillegg til det som allerede er oppgitt i andre avsnitt av preparatomtalen.

Redusert fertilitet pga. redusert fruktbarhet er rapportert hos rotter som ble utsatt for farmakologiske doser follitropin alfa (≥ 40 IE/kg/dag) i lengre perioder.

I høye doser (≥ 5 IE/kg/dag) forårsaket follitropin alfa en reduksjon i antall levende fostre uten å være teratogent, samt dystoci på linje med det som er observert med urinderivert menopausal gonadotropin (hMG). Siden GONAL-f er kontraindisert ved graviditet, er imidlertid disse data av begrenset klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Poloksamer 188
Sakkarose
Metionin
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Konsentrert fosforsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd. Oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C. Pasienten skal skrive første bruksdag på GONAL-f ferdigfylt penn.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen, kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder. Produktet må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en 3 ml sylinderrampulle (glass type I) med stempelpropp (halobutylgummi) og med aluminium falselukk med et svart innlegg av gummi.

Pakninger med én ferdigfylt penn og 20 kanyler til bruk sammen med pennen ved administrasjon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se ”Bruksanvisning”.

Før subkutan administrasjon, og hvis den ferdigfylte pennen har vært kjølt ned, skal den ferdigfylte pennen få stå i romtemperatur i minst 30 minutter før injisering, for å la legemidlet nå romtemperatur. Pennen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med annet varmeelement.

Oppløsningen skal ikke administreres dersom den inneholder partikler eller er uklar.

Ubrukt oppløsning må kastes innen 28 dager etter anbrudd.

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er konstruert slik at sylinderrampullen ikke kan fjernes.

Kast brukte kanyler umiddelbart etter injisering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/001/035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. oktober 1995

Dato for siste fornyelse: 20. oktober 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Sveits

Eller

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Spania

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

GONAL-F 75 IE, BOKS MED 1, 5 OG 10 HETTEGLASS OG 1, 5 OG 10 FERDIGFYLTE SPRØYTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

GONAL-f 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 75 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 75 IE per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, konsentrert fosforsyre (for justering av pH) og natriumhydroksid (for justering av pH).
Injeksjonsvæske, oppløsning: vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml oppløsningsvæske.

5 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
5 ferdigfylte sprøyter med 1 ml oppløsningsvæske.

10 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
10 ferdigfylte sprøyter med 1 ml oppløsningsvæske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt produkt eller avfallsmateriale skal kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/025 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

EU/1/95/001/026 5 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
5 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

EU/1/95/001/027 10 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
10 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot
Væskens lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 75 ie

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 75 IE, HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 75 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

75 IE

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 75 IE, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til pulver til injeksjonsvæske, oppløsning til GONAL-f
vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml/ferdigfylt sprøyte

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, BOKS MED 1 HETTEGLASS OG 1 FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert flerdosehetteglass inneholder 87 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 1200 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre (for justering av pH) og natriumhydroksid (for justering av pH).
Væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %.
Kanyleheten til den ferdigfylte sprøyten inneholder lateks.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 2 ml væske.
15 engangssprøyter til injeksjon graderte i FSH-enheter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

For flere injeksjoner.
Les pakningsvedlegget for bruksanvisning.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal bare brukes for tilberedning.
Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter tilberedning skal oppløsningen oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalbeholderen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning kastes 28 dager etter tilberedning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/021 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske
15 engangssprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot
Væskens lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 1050 ie

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 1050 IE/1,75 ML HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. DATO FOR TILBEREDNING

Dato

5. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

6. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1200 IE/hetteglass

7. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til bruk med GONAL-f 1050 IE/1,75 ml
vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml/ferdigfylt sprøyte

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 450 IU/0,75 ML, BOKS MED 1 HETTEGLASS OG 1 FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert flerdosehetteglass inneholder 44 mikrogram follitropin alfa som tilsvarer 600 IE. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 600 IE per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, konsentrert fosforsyre (for justering av pH) og natriumhydroksid (for justering av pH).
Væske til injeksjonsvæske, oppløsning: Vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %.
Kanyleheten til den ferdigfylte sprøyten inneholder lateks.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
1 ferdigfylt sprøyte med 1 ml væske.
6 engangssprøyter til injeksjon graderte i FSH-enheter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

For flere injeksjoner.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske skal bare brukes for tilberedning.
Hvert enkelt tilberedt hetteglass er kun til bruk for en enkelt pasient.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter tilberedning skal oppløsningen oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalbeholderen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning kastes 28 dager etter tilberedning.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/031 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæske
6 engangssprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot
Væskens lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 450 ie

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 450 IE/0,75 ML HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. DATO FOR TILBEREDNING

Dato

5. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

6. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

600 IE/hetteglass

7. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 450 IU/0,5 ML, OPPLØSNINGSVÆSKE FERDIGFYLT SPRØYTE, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til bruk med GONAL-f 450 IE/0,75 ml
vann til injeksjonsvæsker, benzylalkohol 0,9 %

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml/ferdigfylt sprøyte

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 150 IU/0,24 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte flerdosepenn inneholder 150 IE (som tilsvarer 11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
1 flerdose ferdigfylt penn
4 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes etterpå.

Etter anbrudd må legemidlet oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/036 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
4 kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 150 ie/0,24 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

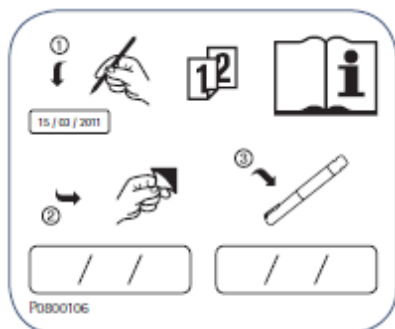
18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENNEN

GONAL-f 150 IE/0,24 ML PENN, KLISTERMERKE

Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 150 IE/0,24 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 IE/0,24 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 300 IU/0,48 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte flerdosepenn inneholder 300 IE (som tilsvarer 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
1 flerdose ferdigfylt penn
8 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes etterpå.

Etter anbrudd må legemidlet oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/033 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
8 kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Gonal-f 300 ie/0,48 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

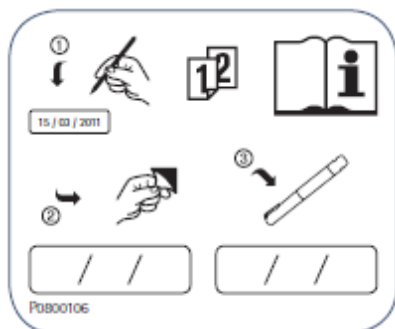
18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENNEN

GONAL-f 300 IE/0,48 ML PENN, KLISTREMERKE

Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 300 IE/0,48 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 IE/0,48 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 450 IU/0,72 ML, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte flerdosepenn inneholder 450 IE (som tilsvarer 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
1 flerdose ferdigfylt penn
12 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes etterpå.
Etter anbrudd må legemidlet oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/034 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
12 kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Gonal-f 450 ie/0,72 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

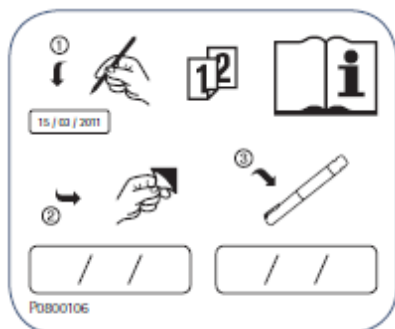
18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENNEN

GONAL-f 450 IE/0,72 ML PENN, KLISTREMERKE

Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 450 IE/0,72 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa.
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

450 IE/0,72 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**GONAL-f 900 IE/1,44 ML PENN, BOKS MED 1 FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte flerdosepenn inneholder 900 IE (som tilsvarer 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, konsentrert fosforsyre (for justering av pH), natriumhydroksid (for justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
1 flerdose ferdigfylt penn
20 injeksjonskanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes etterpå.
Etter anbrudd må legemidlet oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/95/001/035 injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
20 kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Gonal-f 900 ie/1,44 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

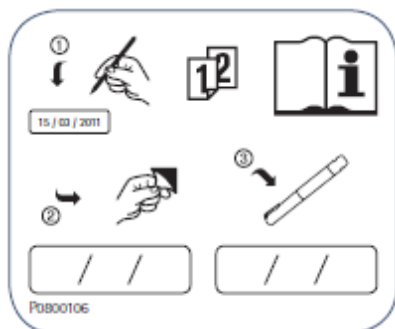
18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ PENNEN

GONAL-f 900 IE/1,44 ML PENN, KLISTREMERKE

Et klistremerke vil legges ved slik at pasienten kan påføre dato for første bruk.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GONAL-f 900 IE/1,44 ML PENN, ETIKETT PÅ PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP
Holdbarhet etter anbrudd: 28 dager

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

900 IE/1,44 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 75 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og væske til injeksjonsvæske

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra til å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning, og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får egglosning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Snakk med lege din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggøsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggøsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f er ment for subkutan bruk, det vil si at det skal injiseres rett under huden.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.
- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal injisere GONAL-f før du kan injisere deg selv.

- Dersom du administrerer GONAL-f selv, må du lese og følge instruksjonene, nederst i dette pakningsvedlegget kalt "Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og oppløsning", nøye.

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.

- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene etter EXP. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Legemidlet brukes umiddelbart etter tilberedning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

GONAL-f skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte bortsett fra lutropin alfa. Studier har vist at disse to legemidlene kan blandes og injiseres sammen uten negativ effekt.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hvert hetteglass inneholder 5,5 mikrogram follitropin alfa.
- Etter tilberedning av den endelige injeksjonsvæsken, oppløsning, er det 75 IE (5,5 mikrogram) follitropin alfa i hver milliliter oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH.
- Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæske.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
- Pulveret er en hvit pellet i et hetteglass.
- Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i ferdigfylte sprøyter på 1 ml.
- GONAL-f leveres i pakker på 1, 5 og 10 hetteglass med pulver og like mange hetteglass med væske. Ikke alle pakningene vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

HVORDAN DU SKAL TILBEREDE OG BRUKE GONAL-f PULVER OG OPPLØSNINGSVÆSKE

- Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske.
- Før du begynner med tilberedelsen, må du først lese disse instruksjonene fra begynnelse til slutt.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.

1. Vask hendene og finn et rent område

- Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rene som mulig.
- Et rent bord eller kjøkkenbenk er et velegnet område

2. Samle alt du trenger og legg det frem:

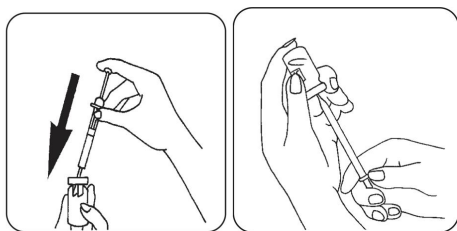
- 1 ferdigfylt sprøyte med oppløsningsvæsken (den klare væsken)
- 1 hetteglass med GONAL-f (det hvite pulveret)
- 1 kanyle til tilberedning
- 1 tynn kanyle til injeksjon under huden

Følger ikke med i pakken:

- 2 desinfiserende servietter
- 1 avfallsbeholder

3. Tilberede oppløsningen

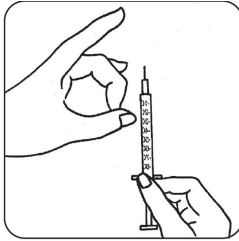
- Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset med pulver og fra den ferdigfylte sprøyten.
- Sett tilberedningskanylen på den ferdigfylte sprøyten, stikk den inn i hetteglasset med pulver og injiser langsomt all oppløsningsvæsken. Roter hetteglasset forsiktig uten å ta bort sprøyten. Hetteglasset må ikke rystes.
- Når pulveret er oppløst, kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler.
- Snu hetteglasset opp ned og trekk forsiktig oppløsningen tilbake inn i sprøyten ved å trekke i stempelet.
- Fjern sprøyten fra hetteglasset og legg den forsiktig ned. Vær nøye med å ikke berøre kanylen, og ikke la kanylen berøre noen overflater.



(Dersom det er forskrevet flere enn ett hetteglass GONAL-f, sprøyt oppløsningen langsomt inn i et nytt hetteglass med pulver inntil antall hetteglass med pulver som ble forskrevet er oppløst i væsken. Dersom du har fått forskrevet lutropin alfa i tillegg til GONAL-f, kan du også blande de to medikamentene som et alternativ til å injisere produktene hver for seg. Trekk opp løsningen tilbake i sprøyten etter at du har løst opp lutropin alfa pulver. Injiser denne oppløsningen langsomt inn i hetteglasset som inneholder GONAL-f tørrstoff. Trekk opp løsningen tilbake i sprøyten når pulveret er løst. Undersøk om løsningen inneholder partikler. Løsningen skal ikke brukes dersom den ikke er klar. Opp til tre beholdere med pulver kan oppløses i 1 ml oppløsningsvæske).

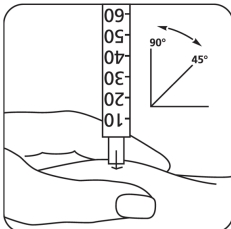
4. Klargjøring av sprøyten for injeksjon

- Sett på den tynne kanylen.
- Fjern luftbobler: Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



5. Injisering av dosen

- Injiser oppløsningen umiddelbart. Du har allerede fått råd av legen din eller en sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Injiser på et nytt sted hver dag for å minimere hudirritasjon.
- Rengjør det valgte hudområdet med en desinfiserende serviett med en sirkulær bevegelse.
- Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel.
- Injiser under huden ved å trykke forsiktig på stempelet som du ble vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Ta den tiden du trenger for å injisere all oppløsningen.
- Trekk kanylen umiddelbart ut og rens huden med en desinfiserende serviett. Bruk en sirkulær bevegelse.



6. Etter injeksjonen

Avfallshåndtering: Når du er ferdig med injeksjonen, kast alle kanylene og tomme hetteglass i en avfallsbeholder for skarpt avfall. Ubrukt oppløsning må kastes.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og væske til injeksjonsvæske

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra til å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning, og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informer legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informer legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får eggløsning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Snakk med lege din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggøsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggøsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder, natrium og benzylalkohol og lateks

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

Når legemidlet klargjøres med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten, som inneholder oppløsning til rekonstituering, inneholder lateksgummi (tørr naturgummi) som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

En presentasjon (GONAL-f 75 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning) uten benzylalkohol og lateks er tilgjengelig hvis du er allergisk mot disse innholdsstoffene.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f er ment for subkutan bruk, det vil si at det skal injiseres rett under huden. Den forberedte oppløsningen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.
- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal injisere GONAL-f før du kan injisere deg selv.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv, må du lese og følge instruksjonene, nederst i dette pakningsvedlegget kalt "Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og oppløsning", nøye.

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE), som angis på sprøytene som følger med i pakningen.

Hvis du bruker en annen sprøyte som viser millimeter (ml) i stedet for IE, kan du følge tabellen nedenfor for å få riktig injeksjonsmengde i ml:

Dose som skal injiseres (IE)	Volum som skal injiseres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)". For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før. Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.
- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrott)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset etter EXP eller på boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning.

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklær eller inneholder partikler.

Når oppløsningen er tilberedt kan den lagres i maksimalt 28 dager.

- Noter på hetteglasset med GONAL-f den dagen du tilberedte oppløsningen.
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke GONAL-f oppløsning som er igjen i hetteglasset etter 28 dager.

Etter behandlingen må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver skal ikke blandes med GONAL-f fra andre beholdere i samme hetteglass eller sprøyte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hvert hetteglass inneholder 1200 IE follitropin alfa.
- Etter tilberedning er det 1050 IE (77 mikrogram) follitropin alfa i 1,75 ml oppløsning. Dette betyr at det er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH.
- Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæske og benzyalkohol.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
- Pulveret er en hvit pellet i et flerdosehetteglass.
- Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i en ferdigfylt sprøyte på 2 ml.
- GONAL-f leveres i pakker på 1 hetteglass med pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med væske samt 15 engangssprøyter for injeksjon gradert i Internasjonale Enheter (IE FSH).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

HVORDAN DU SKAL TILBEREDE OG BRUKE GONAL-f PULVER OG OPPLØSNINGSVÆSKE

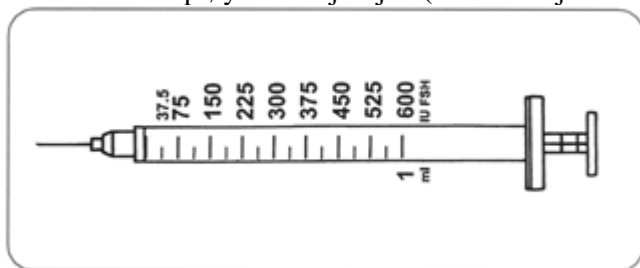
- Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske.
- Før du begynner med tilberedelsen, må du først lese disse instruksjonene fra begynnelse til slutt.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.

1. Vask hendene og finn et rent område

- Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rene som mulig.
- Et rent bord eller kjøkkenbenk er et velegnet område.

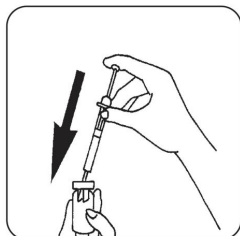
2. Samle alt du trenger og legg det frem:

- 2 desinfiserende servietter
- Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken (den klare væsken)
- Hetteglasset med GONAL-f (det hvite pulveret)
- En tom sprøyte for injeksjon (se illustrasjonen nedenfor)



3. Tilberede oppløsningen

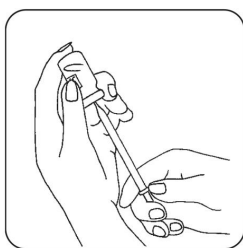
- Fjern beskyttelseshettene fra hetteglasset med pulver og den ferdigfylte sprøyten.
- Ta den ferdigfylte sprøyten, stikk kanylen inn i hetteglasset med pulveret og injiser sakte all væsken inn i hetteglasset med pulveret.
- Fjern sprøyten fra hetteglasset og kast den (sett på beskyttelseshetten for å unngå skader).
- Hetteglasset inneholder flere doser med GONAL-f. Du skal spare det i flere dager og bare trekke ut forskrevet dose hver dag.



4. Klargjøring av sprøyten for injeksjon

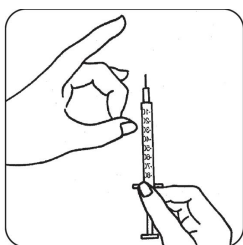
- Rotér forsiktig hetteglasset med GONAL-f som ble tilberedt i steg 3, det må ikke ristes. Kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler.
- Ta injeksjonssprøyten og fyll den med luft ved å trekke stempelet til korrekt dose i Internasjonale Enheter (IE FSH).
- Stikk kanylen inn i hetteglasset, snu hetteglasset opp ned og injiser luften inn i hetteglasset.

- Trekk forskrevet dose GONAL-f ut i sprøyten for injeksjon ved å trekke i stempelet til det når den korrekte dosen i IE FSH.



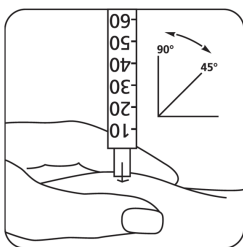
5. Fjerning av luftbobler

- Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



6. Injisering av dosen

- Injiser oppløsningen umiddelbart: Du har allerede fått råd av legen din eller en sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Velg et nytt injeksjonssted hver dag, for å minimere hudirritasjon.
- Rengjør det valgte hudområdet med en desinfiserende serviett med en sirkulær bevegelse.
- Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel.
- Injiser under huden ved å trykke forsiktig på stempelet, som du vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Ta den tiden du trenger for å injisere all oppløsningen.
- Trekk kanylen umiddelbart ut og rens huden med en desinfiserende serviett. Bruk en sirkulær bevegelse.



7. Etter injeksjonen

- Med én gang du er ferdig med injeksjonen, kaster du de brukte sprøytene på sikkert vis, helst i en beholder for skarpe gjenstander.
- Oppbevar hetteglasset med den tilberedte oppløsningen på et trygt sted. Du kan trenge den igjen. Den tilberedte løsningen er kun for ditt bruk, og skal ikke gis til andre pasienter.
- Gjenta trinn 4 til 7 for ytterligere injeksjoner med den tilberedte oppløsningen med GONAL-f.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og væske til injeksjonsvæske

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra til å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning, og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informer legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informer legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får eggløsning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Snakk med lege din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggløsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggløsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder, natrium og benzylalkohol og lateks

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

Når legemidlet klargjøres med oppløsningsmidlet, som følger med, inneholder dette legemidlet 1,23 mg benzylalkohol i hver dose på 75 IE. Dette tilsvarer 9,45 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten, som inneholder oppløsning til rekonstituering, inneholder lateksgummi (tørr naturgummi) som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

En presentasjon (GONAL-f 75 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning) uten benzylalkohol og lateks er tilgjengelig hvis du er allergisk mot disse innholdsstoffene.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f er ment for subkutan bruk, det vil si at det skal injiseres rett under huden. Den forberedte oppløsningen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.
- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal injisere GONAL-f før du kan injisere deg selv.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv, må du lese og følge instruksjonene, nederst i dette pakningsvedlegget kalt "Hvordan du tilbereder og bruker GONAL-f pulver og oppløsning", nøye.

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE), som angis på sprøytene som følger med i pakningen.

Hvis du bruker en annen sprøyte som viser millimeter (ml) i stedet for IE, kan du følge tabellen nedenfor for å få riktig injeksjonsmengde i ml:

Dose som skal injiseres (IE)	Volum som skal injiseres (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)". For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før. Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.
- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset etter EXP eller på boksen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning.

Oppbevares i originalpakningen, for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du oppdager synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Når oppløsningen er tilberedt kan den lagres i maksimalt 28 dager.

- Noter på hetteglasset med GONAL-f den dagen du tilberedte oppløsningen.
- Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Bruk ikke GONAL-f oppløsning som er igjen i hetteglasset etter 28 dager.

Etter behandlingen må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver skal ikke blandes med GONAL-f fra andre beholdere i samme hetteglass eller sprøyte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hvert hetteglass inneholder 600 IE follitropin alfa.
- Etter tilberedning er det 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,75 ml oppløsning. Dette betyr at det er 600 IE (44 mikrogram) i hver milliliter oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH.
- Oppløsningsvæsken inneholder vann til injeksjonsvæske og benzylalkohol.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som pulver og væske som brukes til å tilberede injeksjonsvæske, oppløsning.
- Pulveret er en hvit pellet i et flerdosehetteglass.
- Oppløsningsmiddelet er en klar fargeløs væske i en ferdigfylt sprøyte på 1 ml.
- GONAL-f leveres i pakker på 1 hetteglass med pulver og 1 ferdigfylt sprøyte med væske samt 6 engangssprøyter for injeksjon gradert i Internasjonale Enheter (IE FSH).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

HVORDAN DU SKAL TILBEREDE OG BRUKE GONAL-f PULVER OG OPPLØSNINGSVÆSKE

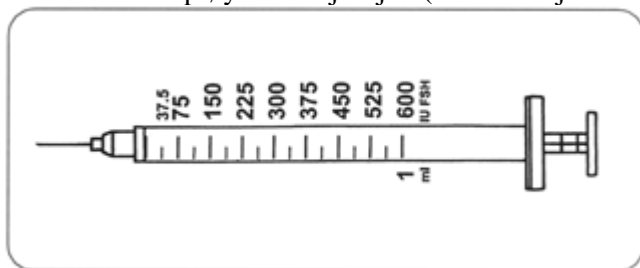
- Dette avsnittet forteller deg hvordan du skal tilberede og bruke GONAL-f pulver og oppløsningsvæske.
- Før du begynner med tilberedelsen, må du først lese disse instruksjonene fra begynnelse til slutt.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.

1. Vask hendene og finn et rent område

- Det er viktig at hendene og utstyret du bruker er så rene som mulig.
- Et rent bord eller kjøkkenbenk er et velegnet område.

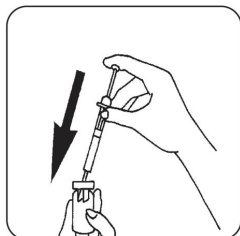
2. Samle alt du trenger og legg det frem:

- 2 desinfiserende servietter
- Den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken (den klare væsken)
- Hetteglasset med GONAL-f (det hvite pulveret)
- En tom sprøyte for injeksjon (se illustrasjonen nedenfor)



3. Tilberede oppløsningen

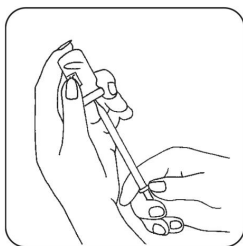
- Fjern beskyttelseshettene fra hetteglasset med pulver og den ferdigfylte sprøyten.
- Ta den ferdigfylte sprøyten, stikk kanylen inn i hetteglasset med pulveret og injiser sakte all væsken inn i hetteglasset med pulveret.
- Fjern sprøyten fra hetteglasset og kast den (sett på beskyttelseshetten for å unngå skader).
- Hetteglasset inneholder flere doser med GONAL-f. Du skal spare det i flere dager og bare trekke ut forskrevet dose hver dag.



4. Klargjøring av sprøyten for injeksjon

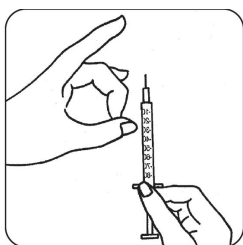
- Rotér forsiktig hetteglasset med GONAL-f som ble tilberedt i steg 3, det må ikke ristes. Kontroller at oppløsningen er klar og uten partikler.
- Ta injeksjonssprøyten og fyll den med luft ved å trekke stempelet til korrekt dose i Internasjonale Enheter (IE FSH).
- Stikk kanylen inn i hetteglasset, snu hetteglasset opp ned og injiser luften inn i hetteglasset.

- Trekk forskrevet dose GONAL-f ut i sprøyten for injeksjon ved å trekke i stempelet til det når den korrekte dosen i IE FSH.



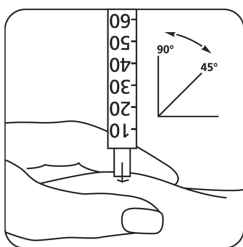
5. Fjerning av luftbobler

- Dersom du ser luftbobler i sprøyten, hold sprøyten med kanylen pekende oppover og knips forsiktig på sprøyten inntil alle luftboblene samler seg øverst. Trykk forsiktig på stempelet inntil luftboblene blir borte.



6. Injisering av dosen

- Injiser oppløsningen umiddelbart: Du har allerede fått råd av legen din eller en sykepleier om hvor på kroppen du skal injisere legemidlet (f. eks. magen, foran på låret). Velg et nytt injeksjonssted hver dag, for å minimere hudirritasjon.
- Rengjør det valgte hudområdet med en desinfiserende serviett med en sirkulær bevegelse.
- Klyp huden fast sammen og før kanylen raskt inn med 45 til 90 graders vinkel.
- Injiser under huden ved å trykke forsiktig på stempelet, som du vist. Ikke injiser rett inn i en blodåre. Ta den tiden du trenger for å injisere all oppløsningen.
- Trekk kanylen umiddelbart ut og rens huden med en desinfiserende serviett. Bruk en sirkulær bevegelse.



7. Etter injeksjonen

- Med én gang du er ferdig med injeksjonen, kaster du de brukte sprøytene på sikkert vis, helst i en beholder for skarpe gjenstander.
- Oppbevar hetteglasset med den tilberedte oppløsningen på et trygt sted. Du kan trenge den igjen. Den tilberedte løsningen er kun for ditt bruk, og skal ikke gis til andre pasienter.
- Gjenta trinn 4 til 7 for ytterligere injeksjoner med den tilberedte oppløsningen med GONAL-f.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning.

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra med å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får egglosning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggøsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggøsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f skal settes rett under huden (subkutan). Den ferdigfylte pennen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.

- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal bruke GONAL-f ferdigfylt penn for å injisere legemidlet.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv må du lese og følge "Bruksanvisningen".

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.

- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderrampullen etter EXP eller på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du ser synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Husk å notere dato for første bruk av injeksjonsvæsken i den ferdigfylte GONAL-f pennen. Det følger med et klistremerke i bruksanvisningen til dette formålet.

- Etter anbrudd må pennen oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.
 - Ikke bruk overflødig legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter 28 dager.
- Etter behandling må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 150 IE (11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
- Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 4 engangskanyler for injeksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-f FERDIGFYLT PENN 150 IE/0,24 ML

injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
follitropin alfa

Innholdsfortegnelse

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

Trinn 3 Fest kanylen

Trinn 4 Still inn dosen

Trinn 5 Injisere dosen

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

Trinn 7 Etter injeksjonen

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

- Les bruksanvisningen og pakningsvedlegget før du bruker GONAL-f ferdigfylt penn.
- Følg alltid alle instruksjonene i denne bruksanvisningen og opplæringen gitt av helsepersonell, da de kan avvike fra tidligere erfaring. Denne informasjonen vil forhindre feilbehandling eller infeksjon på grunn av nålestikk eller skader fra knust glass.
- GONAL-f ferdigfylt penn er kun til bruk under huden (subkutan bruk).
- Bruk kun GONAL-f ferdigfylt penn dersom helsepersonell gir deg opplæring i riktig bruk.
- Helsepersonellet vil fortelle deg om hvor mange GONAL-f ferdigfylte penner som må til for å fullføre behandlingen din.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.
- Tallene i **doseringsvinduet** representerer antallet internasjonale enheter, eller IE, og viser dosen med follitropin alfa. Helsepersonellet vil fortelle deg hvor mange IE med follitropin alfa du skal injisere hver dag.
- Tallet som vises i **doseringsvinduet** vil hjelpe deg til å:

- a. Stille inn den forskrevne dosen din (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekrefte en fullstendig injeksjon (figur 2).



Fig. 2

- c. Lese av den gjenværende dosen som skal injiseres med en annen penn (figur 3).



Fig. 3

- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart etter hver injeksjon.

Ikke bruk kanyler på nytt.

Ikke del pennen og/eller kanylene med en annen person.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn


En behandlingsdagbok er inkludert på den siste siden. Bruk behandlingsdagboken til å notere mengden som er injisert.

Injisering av feil mengde kan påvirke behandlingen din.

- Noter behandlingsdagens nummer (kolonne 1), dato (kolonne 2), tid for injeksjonen (kolonne 3) og pennens volum (kolonne 4).
- Noter den forskrevne dosen din (kolonne 5).
- Kontroller at du stiller inn den riktige dosen før du injiserer (kolonne 6).
- Etter injeksjonen, les av tallet som vises i **doseringsvinduet**.
- Kontroller at du tar en fullstendig injeksjon (kolonne 7) eller noter tallet som vises i **doseringsvinduet** hvis det er noe annet enn «0» (kolonne 8).
- Ved behov, sett en ny injeksjon med en ny penn, hvor du stiller inn den gjenværende dosen notert under «Mengde som skal stilles inn for en andre injeksjon» (kolonne 8).
- Noter denne gjenværende dosen under «**Mengde som skal injiseres**» (kolonne 6) i tabellens neste rad.

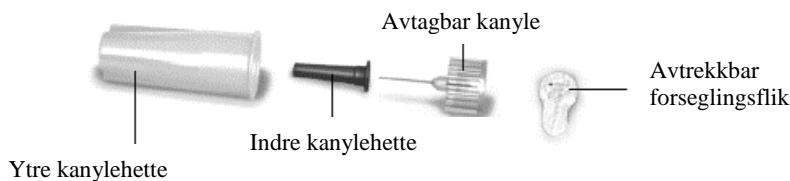
Ved å bruke behandlingsdagboken til å notere din(e) daglige injeksjon(er) kan du kontrollere hver dag at du har fått hele den forskrevne dosen din.

Et eksempel på behandlingsdagbok:

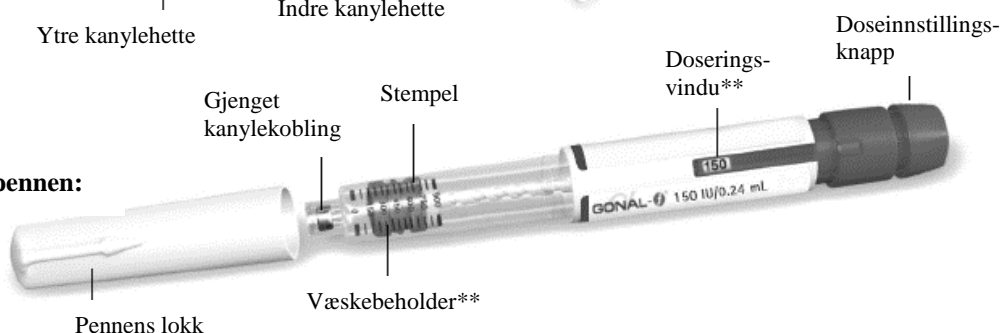
1 Behandlings-dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum 150 IE / 0,24 ml	5 Forskrevet dose 100	6 7 8 Doseringsvindu		
					6 Mengden som skal injiseres 100	7 	8 Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon
#1	10/06	07:00	150 IE	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#2	11/06	07:00	150 IE	100	100	<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden 50 med en ny penn
#2	11/06	07:00	150 IE	<i>Ikke relevant</i>	50	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Kanylen*:



Den ferdigfylte pennen:



*Kun for illustrasjonsformål.

Tallene i **doseringsvinduet og væskebeholderen representerer antallet internasjonale enheter (IE) med legemiddel.

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

1.1 La den ferdigfylte pennen stå i romtemperatur i minst 30 minutter før bruk, slik at legemidlet når romtemperatur.

Ikke bruk mikrobølgeovn eller andre varmekilder til å varme opp pennen.

1.2 Klargjør et rent område og en flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

1.3 Du vil også trenge (ikke inkludert i pakken):

- Spritservietter og en beholder for skarpt avfall (figur 4).

1.4 Vask hendene med såpe og vann og tørk dem godt (figur 5).

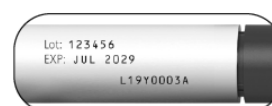
1.5 Bruk hånden til å ta GONAL-f ferdigfylt penn ut av pakken.

Ikke bruk verktøy, da bruk av verktøy kan skade pennen.

1.6 Kontroller at det står GONAL-f på pennen.

1.7 Kontroller utløpsdatoen på pennens etikett (figur 6).

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn dersom utløpsdatoen er utgått eller dersom det ikke står GONAL-f på pennen.



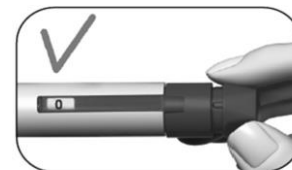
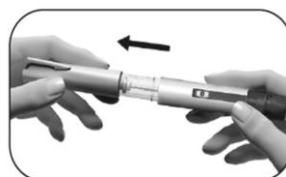
Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

2.1 Trekk av pennens lokk (figur 7).

2.2 Kontroller at legemidlet er klart, fargeløst og uten partikler.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom legemidlet er misfarget eller grumsete, da dette kan føre til en infeksjon.

2.3 Kontroller at doseringsvinduet er stilt til «0» (figur 8).



Velg injeksjonssted:

2.4 Helsepersonell skal vise deg injeksjonsstedene som skal brukes rundt omkring på mageområdet (figur 9). For å minimere hudirritasjon skal du bruke et forskjellig injeksjonssted hver dag.

2.5 Rengjør huden på injeksjonsstedet ved å tørke det av med en spritserviett.

Ikke berør eller dekk til den rengjorte huden.

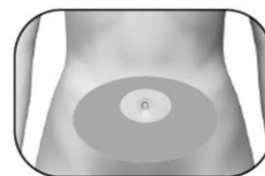


Fig. 9

Trinn 3 Fest kanylen

Viktig: Sørg alltid for å bruke en ny kanyle for hver injeksjon. Gjenbruk av nåler kan forårsake infeksjon.

3.1 Finn frem en ny kanyle. Bruk bare de vedlagte engangskanylene.

3.2 Kontroller at den ytre kanylehetten ikke er skadet.

3.3 Ta godt tak i den ytre kanylehetten.

3.4 Kontroller at den avtrekkbare forseglingen på den ytre kanylehetten ikke er skadet eller løs, og at utløpsdatoen ikke er utgått (figur 10).

3.5 Fjern den avtrekkbare forseglingen (figur 11).



Fig. 10

Ikke bruk kanylen hvis den er skadet, utgått eller hvis den ytre kanylehetten eller den avtrekkbare forseglingen er skadet eller løs. Bruk av utgåtte kanyler eller kanyler med skadet forsegling eller hette kan føre til infeksjon. Kast den i en beholder for skarpt avfall og finn frem en ny kanyle.



Fig. 11

3.6 Skru den ytre kanylehetten på den gjengede tuppen på GONAL-f ferdigfylt penn til du føler lett motstand (figur 12).



Fig. 12

Ikke fest kanylen for stramt for da kan det bli vanskelig å fjerne kanylen etter injeksjonen.

3.7 Fjern den ytre kanylehetten ved å trekke den forsiktig av (figur 13).



Fig. 13

3.8 Legg den til side for senere bruk (figur 14).

Ikke kast den ytre kanylehetten, da den vil forhindre nålestikkskade og infeksjon når du løsner kanylen fra den ferdigfylte pennen.



Fig. 14

3.9 Hold GONAL-f ferdigfylt penn med kanylen vendt opp (figur 15).

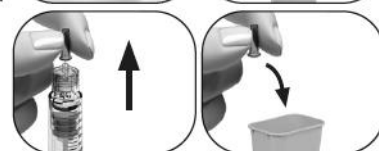


Fig. 15

3.10 Ta forsiktig av og kast den grønne indre kanylehetten (figur 16).

Fig. 16

Ikke sett tilbake den grønne indre kanylehetten på kanylen, da det kan føre til nålestikkskade og infeksjon.

3.11 Se nøye etter små væskedråper på kanylespissen.

Hvis	Skal du
Du bruker en ny penn	<p>Se etter en væskedråpe på kanylespissen (figur 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis du ser en liten væskedråpe, fortsett til trinn 4 Still inn dosen. • Hvis du ikke ser en liten væskedråpe på eller i nærheten av kanylespissen, må du gjennomføre trinnene på neste side for å fjerne luft i systemet.
Bruke en penn på nytt	<p>Det er IKKE nødvendig å se etter en væskedråpe. Gå direkte til trinn 4 Still inn dosen.</p>

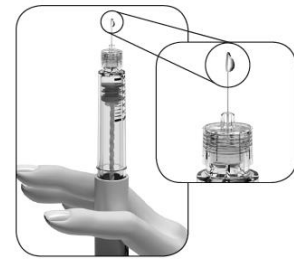


Fig. 17

Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen første gang du bruker en ny penn:

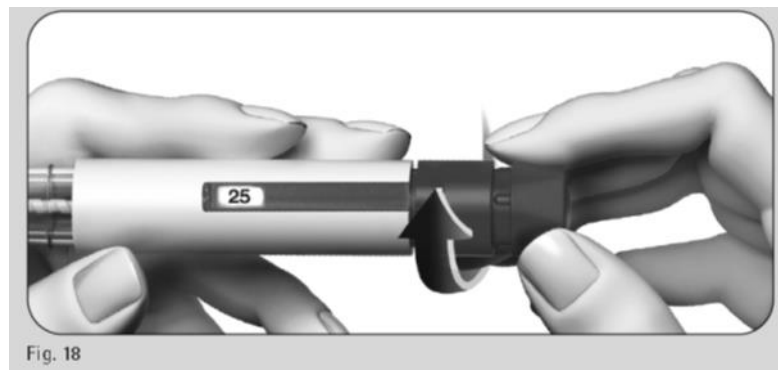


Fig. 18

1. Vri doseinnstillingsknappen forsiktig forover til den **viser «25» i doseringsvinduet** (figur 18).
 - Du kan vri doseinnstillingsknappen bakover hvis du vrir den forbi «25».

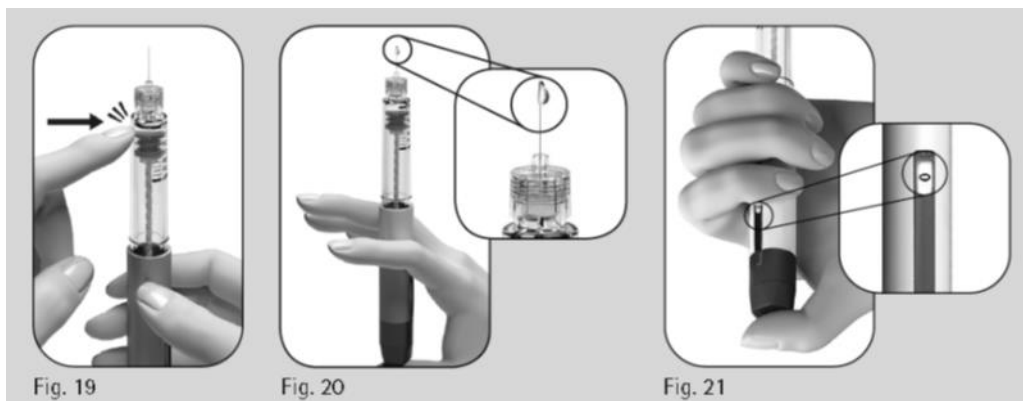


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Hold pennen med kanylen vendt opp.
3. Slå lett på væskebeholderen (figur 19).
4. Trykk doseinnstillingsknappen ned **så langt det går**. En liten væskedråpe vil komme ut av kanylespissen (figur 20).
5. Kontroller at **doseringsvinduet** viser «0» (figur 21).
6. Fortsett til **trinn 4 Still inn dosen.**

Hvis du ikke ser en liten væskedråpe, snakk med helsepersonell.

Trinn 4 Still inn dosen

Merk: Pennen inneholder 150 IE follitropin alfa. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 150 IE-pennen er 150 IE. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

4.1 Vri doseinnstillingsknappen til ønsket dose vises i doseringsvinduet.

- Eksempel: Hvis den tiltenkte dosen er «150» IE, kontrollerer du at doseringsvinduet viser «150» (figur 22). Injisering av feil mengde legemiddel kan påvirke behandlingen din.

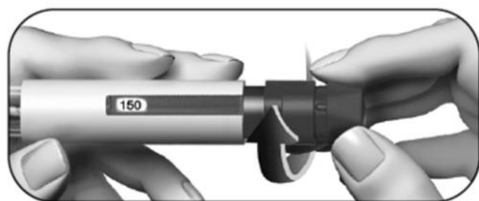


Fig. 22

- Vri doseinnstillingsknappen **forover** for å øke dosen (figur 22).

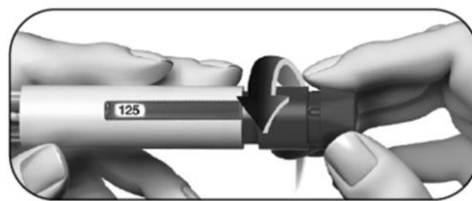


Fig. 23

- Du kan vri doseinnstillingsknappen **bakover** hvis du vrir den forbi den tiltenkte dosen (figur 23).

4.2 Kontroller at **doseringsvinduet** viser **hele den forskrevne dosen din** før du går videre til neste trinn.

Trinn 5 Injiser dosen

Viktig: Injiser dosen slik du ble opplært til å gjøre av helsepersonell.

5.1 Skyv kanylen sakte helt inn i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Plasser tommelen i midten av doseinnstillingsknappen. **Trykk doseinnstillingsknappen sakte helt inn** og hold den inne for å fullføre hele injeksjon (figur 25).

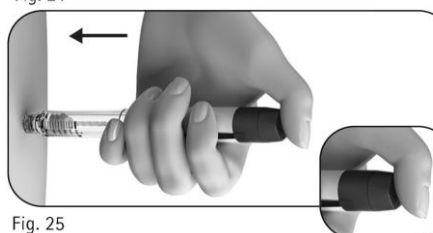


Fig. 25

Merk: Jo større dose, desto lengre tid tar det å injisere.

5.3 Hold doseinnstillingsknappen inne i minst 5 sekunder før du trekker kanylen ut av huden (figur 26).



Fig. 26

- Dosetallet som vises i **doseringsvinduet** vil gå tilbake til «0».
- Etter minst 5 sekunder, trekk kanylen ut av huden **mens doseinnstillingsknappen holdes inne** (figur 27).
- Når kanylen er ute av huden kan du slippe doseinnstillingsknappen.

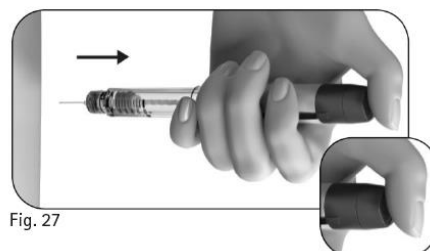
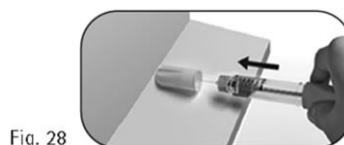


Fig. 27

Ikke slipp doseinnstillingsknappen før kanylen er trukket ut av huden.

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

- 6.1 Legg den ytre kanylehetten på en jevn overflate.
- 6.2 Ta et godt tak i GONAL-f ferdigfylt penn med én hånd, og stikk kanylen inn i den ytre kanylehetten (figur 28).
- 6.3 Fortsett å skyve den tildekkede kanylen mot en fast overflate til du hører et klikk («click») (figur 29).
- 6.4 Grip fatt i den ytre kanylehetten og skru løs kanylen ved å vri i motsatt retning (figur 30).
- 6.5 Kast den brukte kanylen på forsvarlig måte i en beholder for skarpt avfall (figur 31). Håndter kanylen forsiktig så du ikke skader deg.



Ikke gjenbruk eller del brukte kanyler.

Trinn 7 Etter injeksjonen

- 7.1 Kontroller at du har fått en fullstendig injeksjon:
 - Kontroller at doseringsvinduet viser «0» (figur 32).

Hvis doseringsvinduet viser «0» har du fått hele dosen.

Hvis doseringsvinduet viser et tall som er **høyere enn «0»**, er GONAL-f ferdigfylt penn tom. Du har ikke fått hele den forskrevne dosen, og du må utføre trinn 7.2 nedenfor.

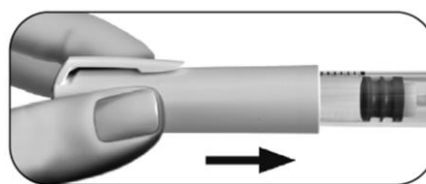
- 7.2 Fullfør en delvis injeksjon (kun ved behov):
 - **Doseringsvinduet** vil vise den manglende mengden som du må injisere med en ny penn. I eksemplet som vises, er den manglende mengden «50» IE (figur 33).

For å fullføre dosen med en andre penn, gjenta trinn 1 til 8.



Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

- 8.1 Sett pennens lokk tilbake på pennen for å unngå infeksjon (figur 34).
- 8.2 Oppbevar pennen med lokket på plass på et trygt sted og som angitt i pakningsvedlegget.
- 8.3 Spør helsepersonellet hvordan penner, som ikke skal brukes lenger, skal kastes.




Ikke oppbevar pennen med kanylen påsatt, da dette kan forårsake infeksjon.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Snakk med helsepersonell hvis du har spørsmål.

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

1 Behandlings- dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <small>150 IE/0,24 ml</small>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu	
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Denne bruksanvisningen ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning.

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra med å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får egglosning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggløsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggløsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f skal settes rett under huden (subkutan). Den ferdigfylte pennen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.

- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal bruke GONAL-f ferdigfylt penn for å injisere legemidlet.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv må du lese og følge "Bruksanvisningen".

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.

- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystsmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderrampullen etter EXP eller på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du ser synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Husk å notere dato for første bruk av injeksjonsvæsken i den ferdigfylte GONAL-f pennen. Det følger med et klistremerke i bruksanvisningen til dette formålet.

- Etter anbrudd må pennen oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.
 - Ikke bruk overflødig legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter 28 dager.
- Etter behandling må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 300 IE (22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
- Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 8 engangskanyler for injeksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-F FERDIGFYLT PENN 300 IE/0,48 ML injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Innholdsfortegnelse

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

Trinn 3 Fest kanylen

Trinn 4 Still inn dosen

Trinn 5 Injisere dosen

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

Trinn 7 Etter injeksjonen

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

- Les bruksanvisningen og pakningsvedlegget før du bruker GONAL-f ferdigfylt penn.
- Følg alltid alle instruksjonene i denne bruksanvisningen og opplæringen gitt av helsepersonell, da de kan avvike fra tidligere erfaring. Denne informasjonen vil forhindre feilbehandling eller infeksjon på grunn av nålestikk eller skader fra knust glass.
- GONAL-f ferdigfylt penn er kun til bruk under huden (subkutan bruk).
- Bruk kun GONAL-f ferdigfylt penn dersom helsepersonell gir deg opplæring i riktig bruk.
- Helsepersonellet vil fortelle deg om hvor mange GONAL-f ferdigfylte penner som må til for å fullføre behandlingen din.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.
- Tallene i **doseringsvinduet** representerer antallet internasjonale enheter, eller IE, og viser dosen med follitropin alfa. Helsepersonellet vil fortelle deg hvor mange IE med follitropin alfa du skal injisere hver dag.
- Tallet som vises i **doseringsvinduet** vil hjelpe deg til å:

- a. Stille inn den forskrevne dosen din (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekrefte en fullstendig injeksjon (figur 2).



Fig. 2

- c. Lese av den gjenværende dosen som skal injiseres med en annen penn (figur 3).



Fig. 3

- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart etter hver injeksjon.

Ikke bruk kanyler på nytt.

Ikke del pennen og/eller kanylene med en annen person.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn


En behandlingsdagbok er inkludert på den siste siden. Bruk behandlingsdagboken til å notere mengden som er injisert.

Injisering av feil mengde kan påvirke behandlingen din.

- Noter behandlingsdagens nummer (kolonne 1), dato (kolonne 2), tid for injeksjonen (kolonne 3) og pennens volum (kolonne 4).
- Noter den forskrevne dosen din (kolonne 5).
- Kontroller at du stiller inn den riktige dosen før du injiserer (kolonne 6).
- Etter injeksjonen, les av tallet som vises i **doseringsvinduet**.
- Kontroller at du tar en fullstendig injeksjon (kolonne 7) eller noter tallet som vises i **doseringsvinduet** hvis det er noe annet enn «0» (kolonne 8).
- Ved behov, sett en ny injeksjon med en ny penn, hvor du stiller inn den gjenværende dosen notert under «Mengde som skal stilles inn for en andre injeksjon» (kolonne 8).
- Noter denne gjenværende dosen under «**Mengde som skal injiseres**» (kolonne 6) i tabellens neste rad.

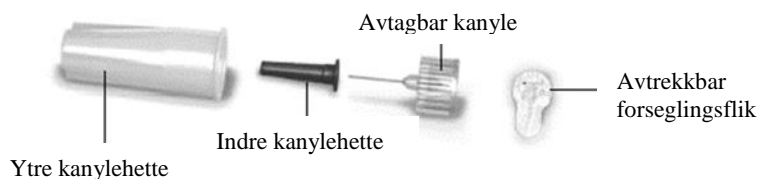
Ved å bruke behandlingsdagboken til å notere din(e) daglige injeksjon(er) kan du kontrollere hver dag at du har fått hele den forskrevne dosen din.

Et eksempel på behandlingsdagbok:

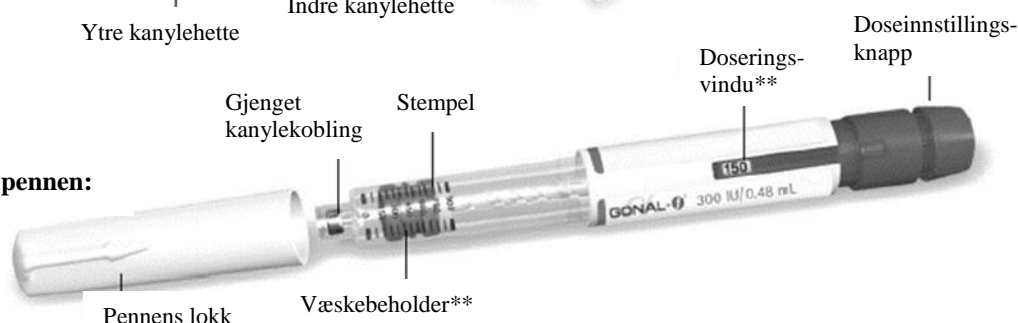
1 Behandlings-dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <i>300 IE/0,48 ml</i>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu		
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 	
#1	10/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#2	11/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#3	12/06	07:00	300 IE	125	125	<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden 75 med en ny penn
#3	12/06	07:00	300 IE	<i>Ikke relevant</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Kanylen*:



Den ferdigfylte pennen:



*Kun for illustrasjonsformål.

**Tallene i doseringsvinduet og væskebeholderen representerer antallet internasjonale enheter (IE) med legemiddel.

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

1.1 La den ferdigfylte pennen stå i romtemperatur i minst 30 minutter før bruk, slik at legemidlet når romtemperatur.

Ikke bruk mikrobølgeovn eller andre varmekilder til å varme opp pennen.

1.2 Klargjør et rent område og en flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

1.3 Du vil også trenge (ikke inkludert i pakken):

- Spritservietter og en beholder for skarpt avfall (figur 4).

1.4 Vask hendene med såpe og vann og tørk dem godt (figur 5).

1.5 Bruk hånden til å ta GONAL-f ferdigfylt penn ut av pakken.

Ikke bruk verktøy, da bruk av verktøy kan skade pennen.

1.6 Kontroller at det står GONAL-f på pennen.

1.7 Kontroller utløpsdatoen på pennens etikett (figur 6).

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn dersom utløpsdatoen er utgått eller dersom det ikke står GONAL-f på pennen.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

2.1 Trekk av pennens lokk (figur 7).

2.2 Kontroller at legemidlet er klart, fargeløst og uten partikler.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom legemidlet er misfarget eller grumsete, da dette kan føre til en infeksjon.

2.3 Kontroller at doseringsvinduet er stilt til «0» (figur 8).

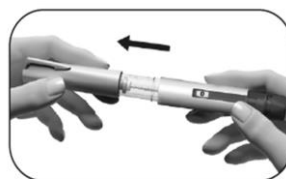


Fig. 7

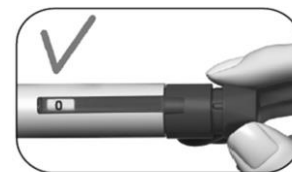


Fig. 8

Velg injeksjonssted:

2.4 Helsepersonell skal vise deg injeksjonsstedene som skal brukes rundt omkring på mageområdet (figur 9). For å minimere hudirritasjon skal du bruke et forskjellig injeksjonssted hver dag.

2.5 Rengjør huden på injeksjonsstedet ved å tørke det av med en spritserviett.

Ikke berør eller dekk til den rengjorte huden.

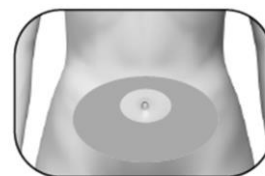


Fig. 9

Trinn 3 Fest kanylen

Viktig: Sørg alltid for å bruke en ny kanyle for hver injeksjon. Gjenbruk av nåler kan forårsake infeksjon.

3.1 Finn frem en ny kanyle. Bruk bare de vedlagte engangskanylene.

3.2 Kontroller at den ytre kanylehetten ikke er skadet.

3.3 Ta godt tak i den ytre kanylehetten.

3.4 Kontroller at den avtrekkbare forseglingen på den ytre kanylehetten ikke er skadet eller løs, og at utløpsdatoen ikke er utgått (figur 10).

3.5 Fjern den avtrekkbare forseglingen (figur 11).



Fig. 10

Ikke bruk kanylen hvis den er skadet, utgått eller hvis den ytre kanylehetten eller den avtrekkbare forseglingen er skadet eller løs. Bruk av utgåtte kanyler eller kanyler med skadet forsegling eller hette kan føre til infeksjon. Kast den i en beholder for skarpt avfall og finn frem en ny kanyle.



Fig. 11

3.6 Skru den ytre kanylehetten på den gjengede tuppen på GONAL-f ferdigfylt penn til du føler lett motstand (figur 12).

Fig. 12

Ikke fest kanylen for stramt for da kan det bli vanskelig å fjerne kanylen etter injeksjonen.

3.7 Fjern den ytre kanylehetten ved å trekke den forsiktig av (figur 13).

Fig. 13

3.8 Legg den til side for senere bruk (figur 14).

Ikke kast den ytre kanylehetten, da den vil forhindre nålestikkskade og infeksjon når du løsner kanylen fra den ferdigfylte pennen.

Fig. 14

3.9 Hold GONAL-f ferdigfylt penn med kanylen vendt opp (figur 15).

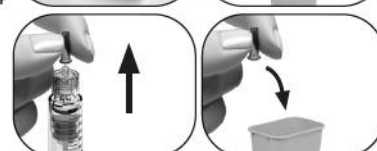
3.10 Ta forsiktig av og kast den grønne indre kanylehetten (figur 16).

Fig. 15

Fig. 16

Ikke sett tilbake den grønne indre kanylehetten på kanylen, da det kan føre til nålestikkskade og infeksjon.

3.11 Se nøye etter små væskedråper på kanylespissen.



Hvis	Skal du
Du bruker en ny penn	Se etter en væskedråpe på kanylespissen (figur 17). <ul style="list-style-type: none"> • Hvis du ser en liten væskedråpe, fortsett til trinn 4 Still inn dosen. • Hvis du ikke ser en liten væskedråpe på eller i nærheten av kanylespissen, må du gjennomføre trinnene på neste side for å fjerne luft i systemet.
Bruke en penn på nytt	Det er IKKE nødvendig å se etter en væskedråpe. Gå direkte til trinn 4 Still inn dosen.

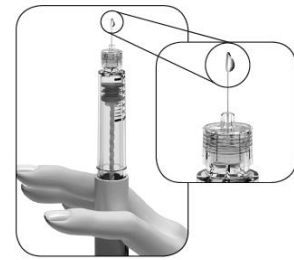


Fig. 17

Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen første gang du bruker en ny penn:

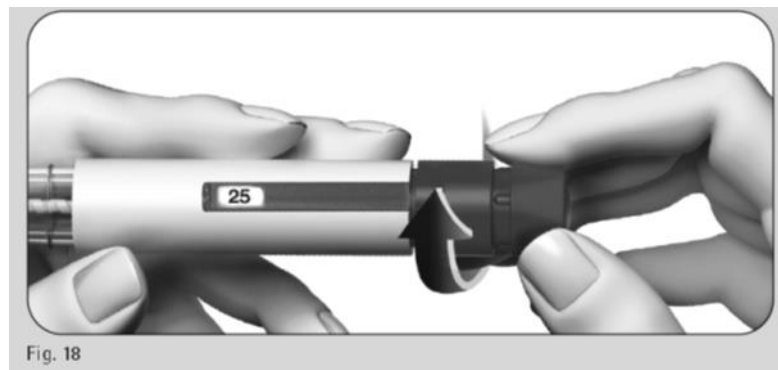


Fig. 18

1. Vri doseinnstillingsknappen forsiktig forover til den **viser «25» i doseringsvinduet** (figur 18).
 - Du kan vri doseinnstillingsknappen bakover hvis du vrir den forbi «25».

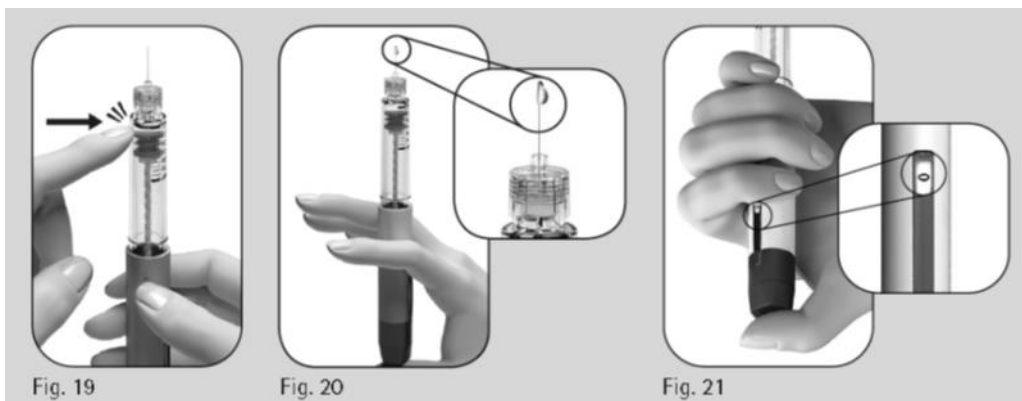


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Hold pennen med kanylen vendt opp.
3. Slå lett på væskebeholderen (figur 19).
4. Trykk doseinnstillingsknappen ned **så langt det går**. En liten væskedråpe vil komme ut av kanylespissen (figur 20).
5. Kontroller at **doseringsvinduet** viser «0» (figur 21).
6. Fortsett til **trinn 4 Still inn dosen.**

Hvis du ikke ser en liten væskedråpe, snakk med helsepersonell.

Trinn 4 Still inn dosen

Merk: Pennen inneholder 300 IE follitropin alfa. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 300 IE-pennen er 300 IE. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

4.1 Vri doseinnstillingsknappen til ønsket dose vises i doseringsvinduet.

- Eksempel: Hvis den tiltenkte dosen er «150» IE, kontrollerer du at doseringsvinduet viser «150» (figur 22). Injisering av feil mengde legemiddel kan påvirke behandlingen din.

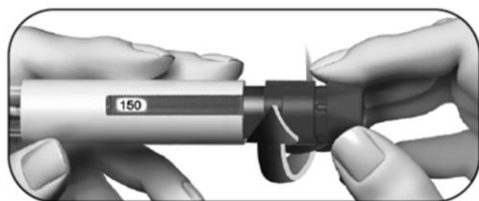


Fig. 22

- Vri doseinnstillingsknappen **forover** for å øke dosen (figur 22).

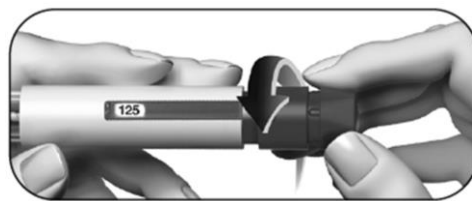


Fig. 23

- Du kan vri doseinnstillingsknappen **bakover** hvis du vrir den forbi den tiltenkte dosen (figur 23).

4.2 Kontroller at **doseringsvinduet** viser **hele den forskrevne dosen din** før du går videre til neste trinn.

Trinn 5 Injiser dosen

Viktig: Injiser dosen slik du ble opplært til å gjøre av helsepersonell.

5.1 Skyv kanylen sakte helt inn i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Plasser tommelen i midten av doseinnstillingsknappen. **Trykk doseinnstillingsknappen sakte helt inn** og hold den inne for å fullføre hele injeksjon (figur 25).

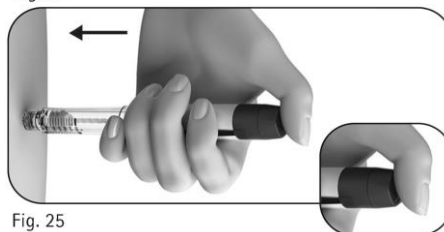


Fig. 25

Merk: Jo større dose, desto lengre tid tar det å injisere.

5.3 Hold doseinnstillingsknappen inne i minst 5 sekunder før du trekker kanylen ut av huden (figur 26).

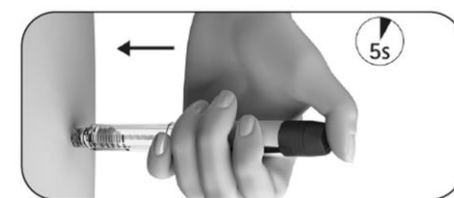


Fig. 26

- Dosetallet som vises i **doseringsvinduet** vil gå tilbake til «0».
- Etter minst 5 sekunder, trekk kanylen ut av huden **mens doseinnstillingsknappen holdes inne** (figur 27).
- Når kanylen er ute av huden kan du slippe doseinnstillingsknappen.

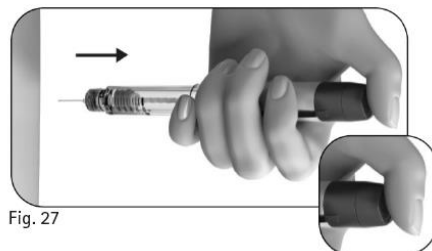


Fig. 27

Ikke slipp doseinnstillingsknappen før kanylen er trukket ut av huden.

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

- 6.1 Legg den ytre kanylehetten på en jevn overflate.
- 6.2 Ta et godt tak i GONAL-f ferdigfylt penn med én hånd, og stikk kanylen inn i den ytre kanylehetten (figur 28).
- 6.3 Fortsett å skyve den tildekkede kanylen mot en fast overflate til du hører et klikk («click») (figur 29).
- 6.4 Grip fatt i den ytre kanylehetten og skru løs kanylen ved å vri i motsatt retning (figur 30).
- 6.5 Kast den brukte kanylen på forsvarlig måte i en beholder for skarpt avfall (figur 31). Håndter kanylen forsiktig så du ikke skader deg.

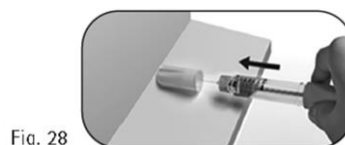


Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30

Fig. 31

Ikke gjenbruk eller del brukte kanyler.

Trinn 7 Etter injeksjonen

- 7.1 Kontroller at du har fått en fullstendig injeksjon:
 - Kontroller at doseringsvinduet viser «0» (figur 32).

Hvis doseringsvinduet viser «0» har du fått hele dosen.

Hvis doseringsvinduet viser et tall som er **høyere enn «0»**, er GONAL-f ferdigfylt penn tom. Du har ikke fått hele den forskrevne dosen, og du må utføre trinn 7.2 nedenfor.

- 7.2 Fullfør en delvis injeksjon (kun ved behov):
 - **Doseringsvinduet** vil vise den manglende mengden som du må injisere med en ny penn. I eksemplet som vises, er den manglende mengden «50» IE (figur 33).

For å fullføre dosen med en andre penn, gjenta trinn 1 til 8.



Fig. 32



Fig. 33

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

- 8.1 Sett pennens lokk tilbake på pennen for å unngå infeksjon (figur 34).
- 8.2 Oppbevar pennen med lokket på plass på et trygt sted og som angitt i pakningsvedlegget.
- 8.3 Spør helsepersonellet hvordan penner, som ikke skal brukes lenger, skal kastes.

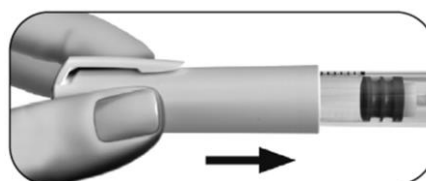



Fig. 34

Ikke oppbevar pennen med kanylen påsatt, da dette kan forårsake infeksjon.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Snakk med helsepersonell hvis du har spørsmål.

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

1 Behandlings- dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <small>300 IE/0,48 ml</small>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu	
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Denne bruksanvisningen ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning.

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra med å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får eggløsning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggløsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggløsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f skal settes rett under huden (subkutan). Den ferdigfylte pennen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.

- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal bruke GONAL-f ferdigfylt penn for å injisere legemidlet.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv må du lese og følge "Bruksanvisningen".

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.

- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderrampullen etter EXP eller på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du ser synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklar eller inneholder partikler.

Husk å notere dato for første bruk av injeksjonsvæsken i den ferdigfylte GONAL-f pennen. Det følger med et klistremerke i bruksanvisningen til dette formålet.

- Etter anbrudd må pennen oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.
 - Ikke bruk overflødig legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter 28 dager.
- Etter behandling må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Virkestoff er follitropin alfa.
- Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
- Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 12 engangskanyler for injeksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-F FERDIGFYLT PENN 450 IE/0,72 ML injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Innholdsfortegnelse

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

Trinn 3 Fest kanylen

Trinn 4 Still inn dosen

Trinn 5 Injisere dosen

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

Trinn 7 Etter injeksjonen

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

- Les bruksanvisningen og pakningsvedlegget før du bruker GONAL-f ferdigfylt penn.
- Følg alltid alle instruksjonene i denne bruksanvisningen og opplæringen gitt av helsepersonell, da de kan avvike fra tidligere erfaring. Denne informasjonen vil forhindre feilbehandling eller infeksjon på grunn av nålestikk eller skader fra knust glass.
- GONAL-f ferdigfylt penn er kun til bruk under huden (subkutan bruk).
- Bruk kun GONAL-f ferdigfylt penn dersom helsepersonell gir deg opplæring i riktig bruk.
- Helsepersonellet vil fortelle deg om hvor mange GONAL-f ferdigfylte penner som må til for å fullføre behandlingen din.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.
- Tallene i **doseringsvinduet** representerer antallet internasjonale enheter, eller IE, og viser dosen med follitropin alfa. Helsepersonellet vil fortelle deg hvor mange IE med follitropin alfa du skal injisere hver dag.
- Tallet som vises i **doseringsvinduet** vil hjelpe deg til å:

- a. Stille inn den forskrevne dosen din (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekrefte en fullstendig injeksjon (figur 2).



Fig. 2

- c. Lese av den gjenværende dosen som skal injiseres med en annen penn (figur 3).



Fig. 3

- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart etter hver injeksjon.

Ikke bruk kanyler på nytt.

Ikke del pennen og/eller kanylene med en annen person.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn


En behandlingsdagbok er inkludert på den siste siden. Bruk behandlingsdagboken til å notere mengden som er injisert.

Injisering av feil mengde kan påvirke behandlingen din.

- Noter behandlingsdagens nummer (kolonne 1), dato (kolonne 2), tid for injeksjonen (kolonne 3) og pennens volum (kolonne 4).
- Noter den forskrevne dosen din (kolonne 5).
- Kontroller at du stiller inn den riktige dosen før du injiserer (kolonne 6).
- Etter injeksjonen, les av tallet som vises i **doseringsvinduet**.
- Kontroller at du tar en fullstendig injeksjon (kolonne 7) eller noter tallet som vises i **doseringsvinduet** hvis det er noe annet enn «0» (kolonne 8).
- Ved behov, sett en ny injeksjon med en ny penn, hvor du stiller inn den gjenværende dosen notert under «Mengde som skal stilles inn for en andre injeksjon» (kolonne 8).
- Noter denne gjenværende dosen under «**Mengde som skal injiseres**» (kolonne 6) i tabellens neste rad.

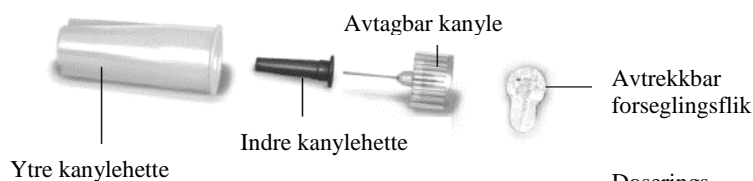
Ved å bruke behandlingsdagboken til å notere din(e) daglige injeksjon(er) kan du kontrollere hver dag at du har fått hele den forskrevne dosen din.

Et eksempel på behandlingsdagbok:

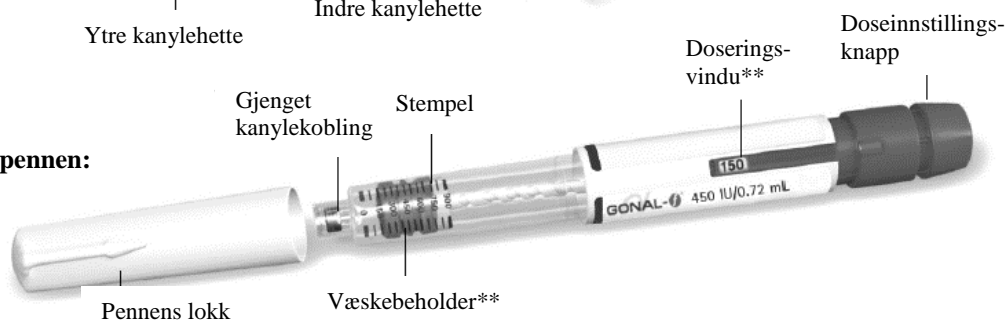
1 Behandlings-dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <i>450 IE/0,72 ml</i>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu		
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 	
#1	10/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#2	11/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#3	12/06	07:00	450 IE	175	175	<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden 75 med en ny penn
#3	12/06	07:00	450 IE	<i>Ikke relevant</i>	75	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Kanylen*:



Den ferdigfylte pennen:



*Kun for illustrasjonsformål.

Tallene i **doseringsvinduet og væskebeholderen representerer antallet internasjonale enheter (IE) med legemiddel.

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

1.1 La den ferdigfylte pennen stå i romtemperatur i minst 30 minutter før bruk, slik at legemidlet når romtemperatur.

Ikke bruk mikrobølgeovn eller andre varmekilder til å varme opp pennen.

1.2 Klargjør et rent område og en flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

1.3 Du vil også trenge (ikke inkludert i pakken):

- Spritservietter og en beholder for skarpt avfall (figur 4).

1.4 Vask hendene med såpe og vann og tørk dem godt (figur 5).

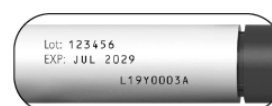
1.5 Bruk hånden til å ta GONAL-f ferdigfylt penn ut av pakken.

Ikke bruk verktøy, da bruk av verktøy kan skade pennen.

1.6 Kontroller at det står GONAL-f på pennen.

1.7 Kontroller utløpsdatoen på pennens etikett (figur 6).

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn dersom utløpsdatoen er utgått eller dersom det ikke står GONAL-f på pennen.



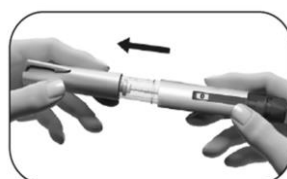
Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

2.1 Trekk av pennens lokk (figur 7).

2.2 Kontroller at legemidlet er klart, fargeløst og uten partikler.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom legemidlet er misfarget eller grumsete, da dette kan føre til en infeksjon.

2.3 Kontroller at doseringsvinduet er stilt til «0» (figur 8).



Velg injeksjonssted:

2.4 Helsepersonell skal vise deg injeksjonsstedene som skal brukes rundt omkring på mageområdet (figur 9). For å minimere hudirritasjon skal du bruke et forskjellig injeksjonssted hver dag.

2.5 Rengjør huden på injeksjonsstedet ved å tørke det av med en spritserviett.

Ikke berør eller dekk til den rengjorte huden.

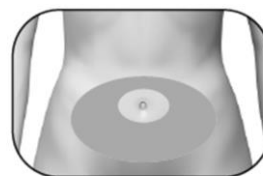


Fig. 9

Trinn 3 Fest kanylen

Viktig: Sørg alltid for å bruke en ny kanyle for hver injeksjon. Gjenbruk av nåler kan forårsake infeksjon.

3.1 Finn frem en ny kanyle. Bruk bare de vedlagte engangskanylene.

3.2 Kontroller at den ytre kanylehetten ikke er skadet.

3.3 Ta godt tak i den ytre kanylehetten.

3.4 Kontroller at den avtrekkbare forseglingen på den ytre kanylehetten ikke er skadet eller løs, og at utløpsdatoen ikke er utgått (figur 10).

3.5 Fjern den avtrekkbare forseglingen (figur 11).



Fig. 10

Ikke bruk kanylen hvis den er skadet, utgått eller hvis den ytre kanylehetten eller den avtrekkbare forseglingen er skadet eller løs. Bruk av utgåtte kanyler eller kanyler med skadet forsegling eller hette kan føre til infeksjon. Kast den i en beholder for skarpt avfall og finn frem en ny kanyle.



Fig. 11

3.6 Skru den ytre kanylehetten på den gjengede tuppen på GONAL-f ferdigfylt penn til du føler lett motstand (figur 12).

Fig. 12

Ikke fest kanylen for stramt for da kan det bli vanskelig å fjerne kanylen etter injeksjonen.

3.7 Fjern den ytre kanylehetten ved å trekke den forsiktig av (figur 13).

Fig. 13

3.8 Legg den til side for senere bruk (figur 14).

Ikke kast den ytre kanylehetten, da den vil forhindre nålestikkskade og infeksjon når du løsner kanylen fra den ferdigfylte pennen.

Fig. 14

3.9 Hold GONAL-f ferdigfylt penn med kanylen vendt opp (figur 15).

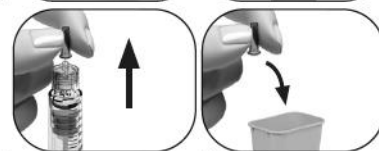
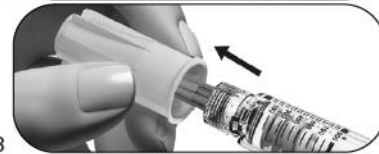
3.10 Ta forsiktig av og kast den grønne indre kanylehetten (figur 16).

Fig. 15

Fig. 16

Ikke sett tilbake den grønne indre kanylehetten på kanylen, da det kan føre til nålestikkskade og infeksjon.

3.11 Se nøye etter små væskedråper på kanylespissen.



Hvis	Skal du
Du bruker en ny penn	<p>Se etter en væskedråpe på kanylespissen (figur 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis du ser en liten væskedråpe, fortsett til trinn 4 Still inn dosen. • Hvis du ikke ser en liten væskedråpe på eller i nærheten av kanylespissen, må du gjennomføre trinnene på neste side for å fjerne luft i systemet.
Bruke en penn på nytt	<p>Det er IKKE nødvendig å se etter en væskedråpe. Gå direkte til trinn 4 Still inn dosen.</p>

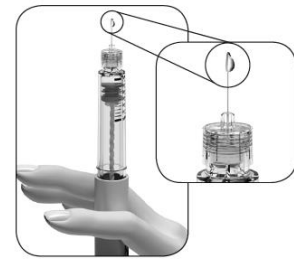


Fig. 17

Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen første gang du bruker en ny penn:

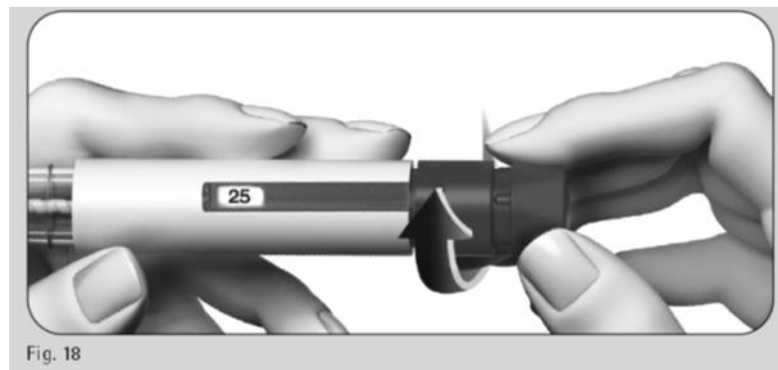


Fig. 18

1. Vri doseinnstillingsknappen forsiktig forover til den **viser «25» i doseringsvinduet** (figur 18).
 - Du kan vri doseinnstillingsknappen bakover hvis du vrir den forbi «25».

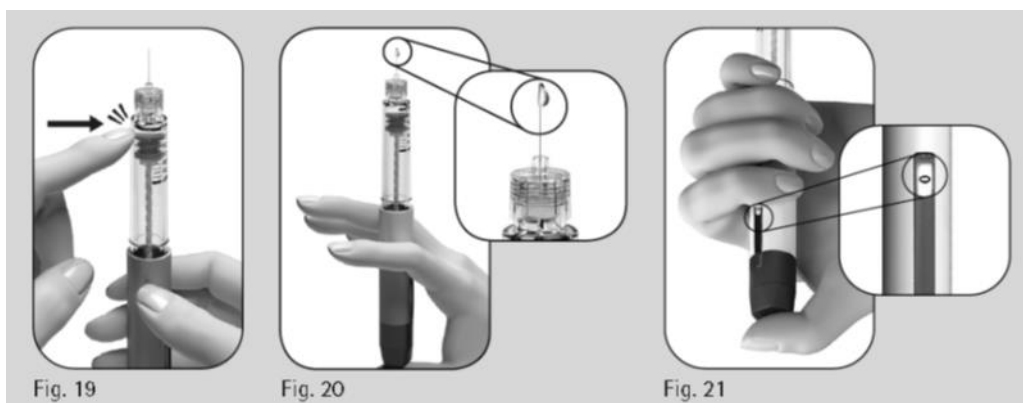


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Hold pennen med kanylen vendt opp.
3. Slå lett på væskebeholderen (figur 19).
4. Trykk doseinnstillingsknappen ned **så langt det går**. En liten væskedråpe vil komme ut av kanylespissen (figur 20).
5. Kontroller at **doseringsvinduet** viser «0» (figur 21).
6. Fortsett til **trinn 4 Still inn dosen.**

Hvis du ikke ser en liten væskedråpe, snakk med helsepersonell.

Trinn 4 Still inn dosen

Merk: Pennen inneholder 450 IE follitropin alfa. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 450 IE-pennen er 450 IE. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

4.1 Vri doseinnstillingsknappen til ønsket dose vises i doseringsvinduet.

- Eksempel: Hvis den tiltenkte dosen er «150» IE, kontrollerer du at doseringsvinduet viser «150» (figur 22). Injisering av feil mengde legemiddel kan påvirke behandlingen din.

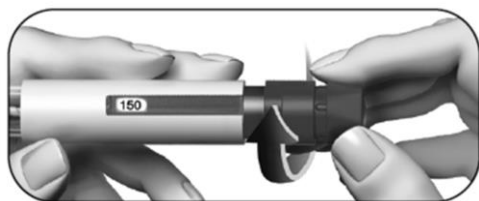


Fig. 22

- Vri doseinnstillingsknappen **forover** for å øke dosen (figur 22).

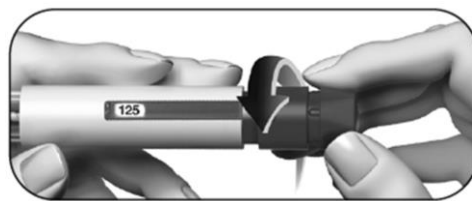


Fig. 23

- Du kan vri doseinnstillingsknappen **bakover** hvis du vrir den forbi den tiltenkte dosen (figur 23).

4.2 Kontroller at **doseringsvinduet** viser **hele den forskrevne dosen din** før du går videre til neste trinn.

Trinn 5 Injiser dosen

Viktig: Injiser dosen slik du ble opplært til å gjøre av helsepersonell.

5.1 Skyv kanylen sakte helt inn i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Plasser tommelen i midten av doseinnstillingsknappen. **Trykk doseinnstillingsknappen sakte helt inn** og hold den inne for å fullføre hele injeksjon (figur 25).

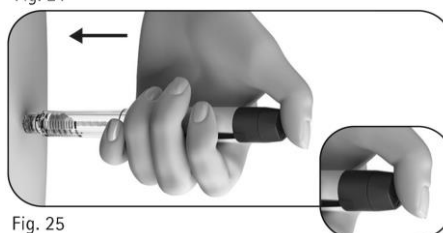


Fig. 25

Merk: Jo større dose, desto lengre tid tar det å injisere.

5.3 Hold doseinnstillingsknappen inne i minst 5 sekunder før du trekker kanylen ut av huden (figur 26).

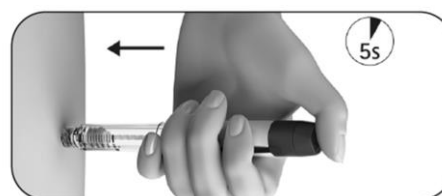


Fig. 26

- Dosetallet som vises i **doseringsvinduet** vil gå tilbake til «0».
- Etter minst 5 sekunder, trekk kanylen ut av huden **mens doseinnstillingsknappen holdes inne** (figur 27).
- Når kanylen er ute av huden kan du slippe doseinnstillingsknappen.

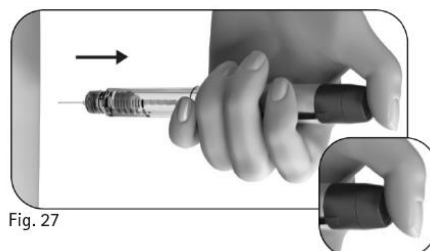


Fig. 27

Ikke slipp doseinnstillingsknappen før kanylen er trukket ut av huden.

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

- 6.1 Legg den ytre kanylehetten på en jevn overflate.
- 6.2 Ta et godt tak i GONAL-f ferdigfylt penn med én hånd, og stikk kanylen inn i den ytre kanylehetten (figur 28).
- 6.3 Fortsett å skyve den tildekkede kanylen mot en fast overflate til du hører et klikk («click») (figur 29).
- 6.4 Grip fatt i den ytre kanylehetten og skru løs kanylen ved å vri i motsatt retning (figur 30).
- 6.5 Kast den brukte kanylen på forsvarlig måte i en beholder for skarpt avfall (figur 31). Håndter kanylen forsiktig så du ikke skader deg.

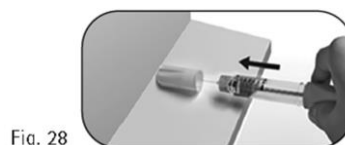


Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30

Fig. 31

Ikke gjenbruk eller del brukte kanyler.

Trinn 7 Etter injeksjonen

- 7.1 Kontroller at du har fått en fullstendig injeksjon:
 - Kontroller at doseringsvinduet viser «0» (figur 32).

Hvis doseringsvinduet viser «0» har du fått hele dosen.

Hvis doseringsvinduet viser et tall som er **høyere enn «0»**, er GONAL-f ferdigfylt penn tom. Du har ikke fått hele den forskrevne dosen, og du må utføre trinn 7.2 nedenfor.

- 7.2 Fullfør en delvis injeksjon (kun ved behov):
 - **Doseringsvinduet** vil vise den manglende mengden som du må injisere med en ny penn. I eksemplet som vises, er den manglende mengden «50» IE (figur 33).

For å fullføre dosen med en andre penn, gjenta trinn 1 til 8.



Fig. 32



Fig. 33

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

- 8.1 Sett pennens lokk tilbake på pennen for å unngå infeksjon (figur 34).
- 8.2 Oppbevar pennen med lokket på plass på et trygt sted og som angitt i pakningsvedlegget.
- 8.3 Spør helsepersonellet hvordan pennen, som ikke skal brukes lenger, skal kastes.

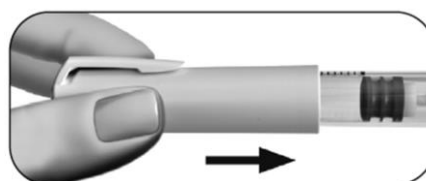



Fig. 34

Ikke oppbevar pennen med kanylen påsatt, da dette kan forårsake infeksjon.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Snakk med helsepersonell hvis du har spørsmål.

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

1 Behandlings- dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <small>450 IE/0,72 ml</small>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu	
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Denne bruksanvisningen ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f
3. Hvordan du bruker GONAL-f
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning.

1. Hva GONAL-f er og hva det brukes mot

Hva GONAL-f er

GONAL-f inneholder et legemiddel som heter "follitropin alfa". Follitropin alfa er en type "follikkelstimulerende hormon" (FSH) som tilhører en gruppe hormoner som kalles "gonadotropiner". Gonadotropiner er involvert i reproduksjon og fertilitet.

Hva GONAL-f brukes mot

Hos voksne kvinner brukes GONAL-f:

- for å bidra med å frigjøre et egg fra eggstokken (eggløsning) hos kvinner som ikke har eggløsning og som ikke har respondert på klomifensitrat.
- i kombinasjon med legemidlet lutropin alfa ("luteiniserende hormon" eller LH) for å bidra til eggløsning hos kvinner som produserer svært lite gonadotropiner (FSH og LH).
- for å bidra med å utvikle flere follikler (hver med et egg) hos kvinner som gjennomgår assistert befruktning (prosedyrer som kan hjelpe deg med å bli gravid) slik som "in vitro-fertilisering", "gamet-intrafallopisk transfer" eller "zygot-intrafallopisk transfer".

Hos voksne menn brukes GONAL-f:

- I kombinasjon med legemidlet humant koriongonadotropin (hCG) for å bidra med å produsere sperm hos menn som er ufruktbare på grunn av lave nivåer av visse hormoner.

2. Hva du må vite før du bruker GONAL-f

Før behandlingen begynner, bør din og partneren din sin fruktbarhet vurderes av en lege med erfaring innen fertilitetsproblemer.

Bruk ikke GONAL-f

- dersom du er allergisk overfor follikkelstimulerende hormon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har svulst i hypothalamus eller hypofysen (begge finnes i hjernen).
- dersom du er **kvinne**:
 - med store eggstokker eller væskefylte blærer som omslutter eggcellene (eggstokkcyster) av ukjent opprinnelse.
 - med vaginal blødning av ukjent årsak.
 - med eggstokk-, livmor- eller brystkreft.
 - med en lidelse som vanligvis gjør det umulig å oppnå normal graviditet, som f.eks. eggstokksvikt (tidlig overgangsalder), eller misformede reproduksjonsorganer.
- dersom du er **mann**:
 - med irreversibel testikkelskade.

Ikke bruk GONAL-f hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker GONAL-f.

Porfyri

Informér legen din før du begynner med behandling, dersom du eller et familiemedlem har porfyri (manglende evne til å bryte ned porfyriener, en sykdom som kan overføres fra foreldre til barn).

Informér legen din med en gang dersom:

- huden din blir skjør og lett får blemmer, spesielt på områder som ofte er utsatt for sol, og/eller
- du føler smerte i magen eller i armer eller ben.

I tilfeller av ovenstående hendelser kan det hende legen din råder deg til å stoppe behandlingen.

Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Dersom du er kvinne øker dette legemidlet risikoen for utvikling av OHSS. Dette oppstår når folliklene dine utvikles for mye og blir til store cyster. Dersom du får smerter i nedre del av buken, rask vektøkning, føler deg syk og kaster opp eller hvis du får problemer med å puste, må du umiddelbart informere legen din som kanskje ber deg slutte å bruke dette legemidlet (se avsnitt 4). Dersom du ikke får egglosning og hvis anbefalt dosering og bruksplanen følges nøye, er det mindre sannsynlig at OHSS vil forekomme. Behandling med GONAL-f fører sjelden til alvorlig grad av OHSS så fremt legemidlet som brukes til å fremkalle den siste follikkelmodningen (inneholdende humant koriongonadotropin hormon – hCG) ikke gis. Det kan være legen din ber deg avstå fra å bruke hCG i denne behandlingssyklusen dersom OHSS oppstår, samt å avstå fra samleie eller bruke mekaniske prevensjonsmidler i minst 4 dager.

Multipel graviditet

Når du bruker GONAL-f har du en høyere risiko for å bli gravid med mer enn ett barn av gangen ("multipel graviditet", som regel tvillinger), enn ved normal befruktning. Multipel graviditet kan føre til medisinske komplikasjoner for deg og spedbarna dine. Du kan redusere risikoen for multipel graviditet ved å bruke riktig dose med GONAL-f til riktig tid. Når du gjennomgår assistert befruktning er risikoen for multipel graviditet forbundet med alder, kvalitet og antall fertiliserte egg eller embryoer som settes tilbake i livmoren.

Spontanabort

Når du gjennomgår assistert befruktning eller stimulering av eggstokkene dine for å produsere egg, har du en større risiko for spontanabort enn andre kvinner.

Problemer med blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Hvis du tidligere eller nylig har hatt blodpropp i ben eller i lunger eller et hjerteinfarkt eller slag, eller hvis dette har forekommet hos noen i familien din, kan du ha en høyere risiko for at disse problemene forekommer eller blir verre med GONAL-f-behandling.

Menn med for mye FSH i blodet

Dersom du er mann, er forhøyet FSH-nivå i blodet tegn på testikkelskade. GONAL-f har vanligvis ingen virkning i slike tilfeller.

For å kontrollere behandlingen kan legen din be deg om å få tatt sædanalyse 4 til 6 måneder etter behandlingsstart.

Barn og ungdom

GONAL-f skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og GONAL-f

Rådfør deg med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med andre legemidler som stimulerer til eggøsning (f.eks. hCG eller klomifensitrat), kan dette øke responsen i folliklene dine.
- Dersom du bruker GONAL-f i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) agonist eller antagonist (disse legemidlene reduserer sexhormonnivåene dine og hindrer eggøsning), kan det være du trenger en høyere dose med GONAL-f for å produsere follikler.

Graviditet og amming

Du må ikke ta GONAL-f dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at dette legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

GONAL-f inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker GONAL-f

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

- GONAL-f skal settes rett under huden (subkutan). Den ferdigfylte pennen kan brukes til flere injeksjoner.
- Den første injeksjonen med GONAL-f skal gis under overvåkning av legen din.

- Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du skal bruke GONAL-f ferdigfylt penn for å injisere legemidlet.
- Dersom du administrerer GONAL-f selv må du lese og følge "Bruksanvisningen".

Hvor mye du skal bruke

Legen din vil avgjøre hvor mye legemiddel du skal bruke og hvor ofte. Dosene beskrevet nedenfor er oppgitt i Internasjonale Enheter (IE).

Kvinner

Hvis du ikke har eggløsning eller uregelmessig eller ingen menstruasjon

- GONAL-f gis vanligvis hver dag.
- Hvis du har uregelmessig menstruasjon skal du begynne å bruke GONAL-f innen de 7 første dagene av menstruasjonssyklusen. Hvis du ikke har menstruasjon kan du begynne å bruke legemidlet på en hvilken som helst passende dag.
- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis.
- Den daglige dosen av GONAL-f skal ikke være høyere enn 225 IE.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5 000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter.

Dersom legen din ikke ser en ønsket respons bør fortsettelsen av behandlingssyklusen med GONAL-f evalueres og administreres i henhold til standard klinisk praksis.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Dersom du er diagnostisert med svært lave nivåer av FSH- og LH-hormoner

- Den vanlige startdosen av GONAL-f er 75 til 150 IE sammen med 75 IE lutropin alfa.
- Du vil bruke disse to legemidlene hver dag i opp til fem uker.
- GONAL-f dosen kan økes hver 7. eller hver 14. dag med 37,5 til 75 IE til du oppnår ønsket respons.
- Når du oppnår ønsket respons vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram "rekombinant hCG" (r-hCG, et hCG laget i et laboratorium med en spesiell DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter dine siste injeksjoner med GONAL-f og lutropin alfa. Det beste tidspunktet for samleie er på samme dag som hCG-injeksjonen og dagen etter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller en annen prosedyre for medisinsk assistert befruktning utføres i henhold til legen din sin vurdering.

Dersom legen din ikke ser en respons etter 5 uker, vil behandlingssyklusen med GONAL-f stanses. For påfølgende syklus vil legen gi deg en høyere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis kroppen din reagerer for sterkt vil behandlingen med GONAL-f stanses og du vil ikke gis hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). For påfølgende syklus vil legen din gi deg en lavere startdose med GONAL-f enn før.

Hvis det er nødvendig å utvikle flere egg for uttak før assistert befruktning

- Startdosen av GONAL-f er som regel personlig tilpasset og kan justeres trinnvis til 450 IE daglig, men ikke høyere.
- Behandlingen fortsettes til eggene dine har utviklet seg til et ønsket punkt. Legen din vil bruke blodprøver og/eller en ultralydmaskin for å se når dette er.

- Når eggene dine er klare vil du bli gitt en enkelt injeksjon med 250 mikrogram rekombinant hCG (r-hCG, et hCG laget i et laboratorie med en spesiell rekombinant DNA-teknikk) eller 5000 til 10 000 IE med hCG, 24 til 48 timer etter din siste GONAL-f injeksjon. Dette gjør eggene dine klare for uttak.

Menn

- Den vanlige dosen med GONAL-f er 150 IE i kombinasjon med hCG.
- Du vil bruke disse to legemidlene tre ganger i uken i minst 4 måneder.
- Hvis du ikke har respondert på behandlingen etter 4 måneder, kan det hende legen din foreslår at du fortsetter å bruke disse to legemidlene i minst 18 måneder.

Dersom du tar for mye av GONAL-f

Effekten av å ta for mye av GONAL-f er ukjent. Det er likevel mulig at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan oppstå, som beskrevet under avsnitt 4. Imidlertid vil OHSS bare forekomme dersom du også får hCG (se avsnitt 2, "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)").

Dersom du har glemt å ta GONAL-f

Hvis du glemmer å ta GONAL-f skal du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt legen din så snart du merker at du har glemt en dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger hos kvinner

- Smerter i nedre del av magen sammen med kvalme eller oppkast kan være symptomer på ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Dette kan være tegn på at eggstokkene overreagerte på behandlingen og at store eggstokkcyster ble utviklet (se også i avsnitt 2, under "Ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)"). Dette er en vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli alvorlig med tydelig forstørrede eggstokker, nedsatt urinproduksjon, vektøkning, pustevansker og/eller ansamling av væske i magen eller brysthulen. Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Komplikasjoner av OHSS som f.eks. vridning av eggstokkene eller dannelse av blodpropp kan i sjeldne tilfeller forekomme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- I svært sjeldne tilfeller kan alvorlige blodproppkomplikasjoner (tromboemboliske hendelser) noen ganger oppstå uavhengig av OHSS (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer). Dette kan forårsake brystmerter, andpustenhet, slag eller hjerteinfarkt (se også i avsnitt 2, under "Problemer med blodkoagulering").

Alvorlige bivirkninger hos menn og kvinner

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet kombinert med pustevansker kan noen ganger være alvorlige. Denne bivirkningen er svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Hvis du merker noen av de ovenstående bivirkningene, må du umiddelbart kontakte legen din som kanskje ber deg slutte å bruke GONAL-f.

Andre bivirkninger hos kvinner

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Væskefylte blærer som omslutter eggcellene på eggstokkene (ovariecyster)
- Hodepine
- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Smerter i mageregionen
- Kvalme, oppkast, diaré, magekramper og oppblåst mage

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Andre bivirkninger hos menn

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, som smerte, rødhet, blåmerker, hevelse og/eller irritasjon

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hevelse i blodkarene over og bak testiklene (årebrokk)
- Utvikling av bryster, akne eller vektøkning

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Allergiske reaksjoner som utslett, rød hud, elveblest, hevelser i ansiktet med pustevansker kan forekomme. Disse reaksjonene kan noen ganger være alvorlige.
- Astmaen din kan bli verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer GONAL-f

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på sylinderrampullen etter EXP eller på esken etter Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Før åpning og innen holdbarhetsdatoen kan legemidlet oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på høyst 25 °C i en enkeltperiode på opptil 3 måneder og må kastes dersom det ikke er blitt brukt innen disse 3 månedene.

Behold lokket på pennen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke GONAL-f hvis du ser synlige tegn på forringelse, hvis væsken er uklær eller inneholder partikler.

Husk å notere dato for første bruk av injeksjonsvæsken i den ferdigfylte GONAL-f pennen. Det følger med et klistremerke i bruksanvisningen til dette formålet.

- Etter anbrudd må pennen oppbevares ved mellom 2 °C og 25 °C i maksimalt 28 dager.
 - Ikke bruk overflødig legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter 28 dager.
- Etter behandling må all ubrukt oppløsning kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av GONAL-f

- Hver ferdigfylte penn med flerdosesylinderampulle inneholder 900 IE (66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er poloksamer 188, sakkarose, metionin, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, samt konsentrert fosforsyre og natriumhydroksid for justering av pH og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan GONAL-f ser ut og innholdet i pakningen

- GONAL-f presenteres som en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
- Det leveres i pakker med 1 ferdigfylt penn og 20 engangskanyler for injeksjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-F FERDIGFYLT PENN 900 IE/1,44 ML injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn follitropin alfa

Innholdsfortegnelse

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

Trinn 3 Fest kanylen

Trinn 4 Still inn dosen

Trinn 5 Injisér dosen

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

Trinn 7 Etter injeksjonen

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

Viktig informasjon om GONAL-f ferdigfylt penn

- Les bruksanvisningen og pakningsvedlegget før du bruker GONAL-f ferdigfylt penn.
- Følg alltid alle instruksjonene i denne bruksanvisningen og opplæringen gitt av helsepersonell, da de kan avvike fra tidligere erfaring. Denne informasjonen vil forhindre feilbehandling eller infeksjon på grunn av nålestikk eller skader fra knust glass.
- GONAL-f ferdigfylt penn er kun til bruk under huden (subkutan bruk).
- Bruk kun GONAL-f ferdigfylt penn dersom helsepersonell gir deg opplæring i riktig bruk.
- Helsepersonellet vil fortelle deg om hvor mange GONAL-f ferdigfylte penner som må til for å fullføre behandlingen din.
- Ta injeksjonen til samme tid hver dag.
- Tallene i **doseringsvinduet** representerer antallet internasjonale enheter, eller IE, og viser dosen med follitropin alfa. Helsepersonellet vil fortelle deg hvor mange IE med follitropin alfa du skal injisere hver dag.
- Tallet som vises i **doseringsvinduet** vil hjelpe deg til å:

- a. Stille inn den forskrevne dosen din (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekrefte en fullstendig injeksjon (figur 2).



Fig. 2

- c. Lese av den gjenværende dosen som skal injiseres med en annen penn (figur 3).



Fig. 3

- Fjern kanylen fra pennen umiddelbart etter hver injeksjon.

Ikke bruk kanyler på nytt.

Ikke del pennen og/eller kanylene med en annen person.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Hvordan du bruker behandlingsdagboken for GONAL-f ferdigfylt penn


En behandlingsdagbok er inkludert på den siste siden. Bruk behandlingsdagboken til å notere mengden som er injisert.

Injisering av feil mengde kan påvirke behandlingen din.

- Noter behandlingsdagens nummer (kolonne 1), dato (kolonne 2), tid for injeksjonen (kolonne 3) og pennens volum (kolonne 4).
- Noter den forskrevne dosen din (kolonne 5).
- Kontroller at du stiller inn den riktige dosen før du injiserer (kolonne 6).
- Etter injeksjonen, les av tallet som vises i **doseringsvinduet**.
- Kontroller at du tar en fullstendig injeksjon (kolonne 7) eller noter tallet som vises i **doseringsvinduet** hvis det er noe annet enn «0» (kolonne 8).
- Ved behov, sett en ny injeksjon med en ny penn, hvor du stiller inn den gjenværende dosen notert under «Mengde som skal stilles inn for en andre injeksjon» (kolonne 8).
- Noter denne gjenværende dosen under «**Mengde som skal injiseres**» (kolonne 6) i tabellens neste rad.

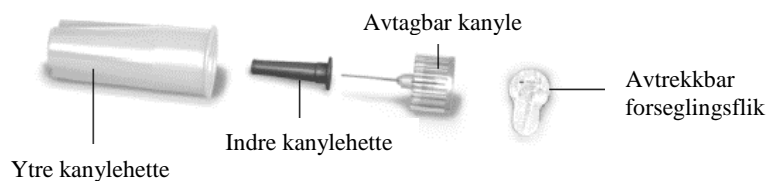
Ved å bruke behandlingsdagboken til å notere din(e) daglige injeksjon(er) kan du kontrollere hver dag at du har fått hele den forskrevne dosen din.

Et eksempel på behandlingsdagbok:

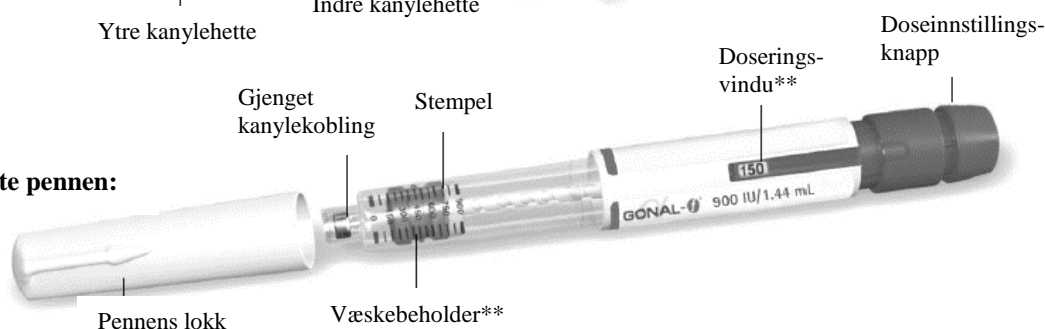
1 Behandlings-dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum <i>900 IE/1,44 ml</i>	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu		
					Mengden som skal injiseres		Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon
#1	10/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#2	11/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
#3	12/06	07:00	900 IE	350	350	<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden 150 med en ny penn
#3	12/06	07:00	900 IE	<i>Ikke relevant</i>	150	<input checked="" type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Gjør deg kjent med GONAL-f ferdigfylt penn

Kanylen*:



Den ferdigfylte pennen:



*Kun for illustrasjonsformål.

**Tallene i doseringsvinduet og væskebeholderen representerer antallet internasjonale enheter (IE) med legemiddel.

Trinn 1 Ta frem alt utstyr

1.1 La den ferdigfylte pennen stå i romtemperatur i minst 30 minutter før bruk, slik at legemidlet når romtemperatur.

Ikke bruk mikrobølgeovn eller andre varmekilder til å varme opp pennen.

1.2 Klargjør et rent område og en flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.

1.3 Du vil også trenge (ikke inkludert i pakken):

- Spritservietter og en beholder for skarpt avfall (figur 4).

1.4 Vask hendene med såpe og vann og tørk dem godt (figur 5).

1.5 Bruk hånden til å ta GONAL-f ferdigfylt penn ut av pakken.

Ikke bruk verktøy, da bruk av verktøy kan skade pennen.

1.6 Kontroller at det står GONAL-f på pennen.

1.7 Kontroller utløpsdatoen på pennens etikett (figur 6).

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn dersom utløpsdatoen er utgått eller dersom det ikke står GONAL-f på pennen.



Fig. 4



Fig. 5

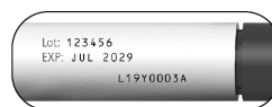


Fig. 6

Trinn 2 Gjør deg klar til injeksjon

2.1 Trekk av pennens lokk (figur 7).

2.2 Kontroller at legemidlet er klart, fargeløst og uten partikler.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom legemidlet er misfarget eller grumsete, da dette kan føre til en infeksjon.

2.3 Kontroller at doseringsvinduet er stilt til «0» (figur 8).

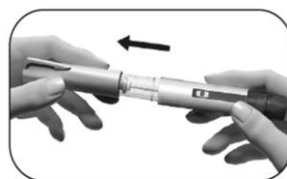


Fig. 7

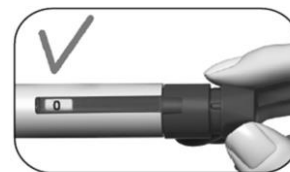


Fig. 8

Velg injeksjonssted:

2.4 Helsepersonell skal vise deg injeksjonsstedene som skal brukes rundt omkring på mageområdet (figur 9). For å minimere hudirritasjon skal du bruke et forskjellig injeksjonssted hver dag.

2.5 Rengjør huden på injeksjonsstedet ved å tørke det av med en spritserviett.

Ikke berør eller dekk til den rengjorte huden.

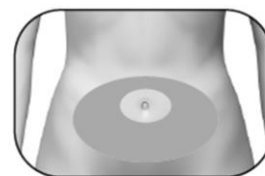


Fig. 9

Trinn 3 Fest kanylen

Viktig: Sørg alltid for å bruke en ny kanyle for hver injeksjon. Gjenbruk av nåler kan forårsake infeksjon.

3.1 Finn frem en ny kanyle. Bruk bare de vedlagte engangskanylene.

3.2 Kontroller at den ytre kanylehetten ikke er skadet.

3.3 Ta godt tak i den ytre kanylehetten.

3.4 Kontroller at den avtrekkbare forseglingen på den ytre kanylehetten ikke er skadet eller løs, og at utløpsdatoen ikke er utgått (figur 10).

3.5 Fjern den avtrekkbare forseglingen (figur 11).



Fig. 10

Ikke bruk kanylen hvis den er skadet, utgått eller hvis den ytre kanylehetten eller den avtrekkbare forseglingen er skadet eller løs. Bruk av utgåtte kanyler eller kanyler med skadet forsegling eller hette kan føre til infeksjon. Kast den i en beholder for skarpt avfall og finn frem en ny kanyle.



Fig. 11

3.6 Skru den ytre kanylehetten på den gjengede tuppen på GONAL-f ferdigfylt penn til du føler lett motstand (figur 12).

Fig. 12

Ikke fest kanylen for stramt for da kan det bli vanskelig å fjerne kanylen etter injeksjonen.

3.7 Fjern den ytre kanylehetten ved å trekke den forsiktig av (figur 13).

Fig. 13

3.8 Legg den til side for senere bruk (figur 14).

Ikke kast den ytre kanylehetten, da den vil forhindre nålestikkskade og infeksjon når du løsner kanylen fra den ferdigfylte pennen.

Fig. 14

3.9 Hold GONAL-f ferdigfylt penn med kanylen vendt opp (figur 15).

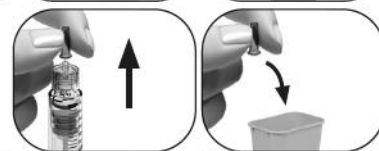
3.10 Ta forsiktig av og kast den grønne indre kanylehetten (figur 16).

Fig. 15

Fig. 16

Ikke sett tilbake den grønne indre kanylehetten på kanylen, da det kan føre til nålestikkskade og infeksjon.

3.11 Se nøye etter små væskedråper på kanylespissen.



Hvis	Skal du
Du bruker en ny penn	<p>Se etter en væskedråpe på kanylespissen (figur 17).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis du ser en liten væskedråpe, fortsett til trinn 4 Still inn dosen. • Hvis du ikke ser en liten væskedråpe på eller i nærheten av kanylespissen, må du gjennomføre trinnene på neste side for å fjerne luft i systemet.
Bruke en penn på nytt	<p>Det er IKKE nødvendig å se etter en væskedråpe. Gå direkte til trinn 4 Still inn dosen.</p>

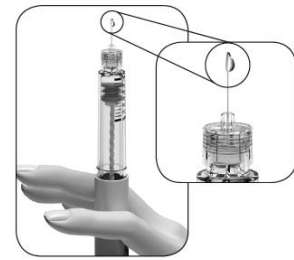


Fig. 17

Hvis du ikke ser små væskedråper på eller i nærheten av kanylespissen første gang du bruker en ny penn:

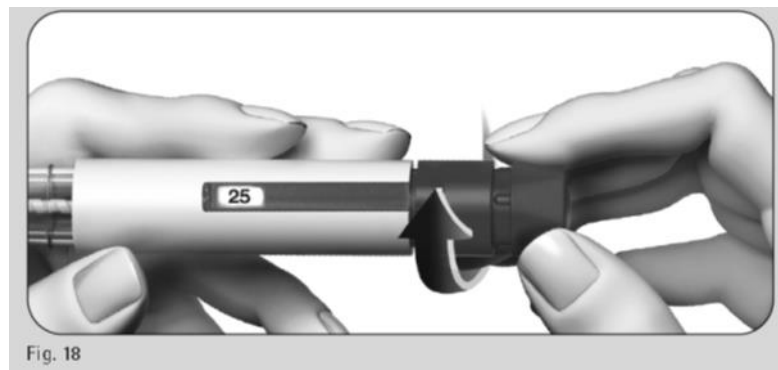


Fig. 18

1. Vri doseinnstillingsknappen forsiktig forover til den **viser «25» i doseringsvinduet** (figur 18).
 - Du kan vri doseinnstillingsknappen bakover hvis du vrir den forbi «25».

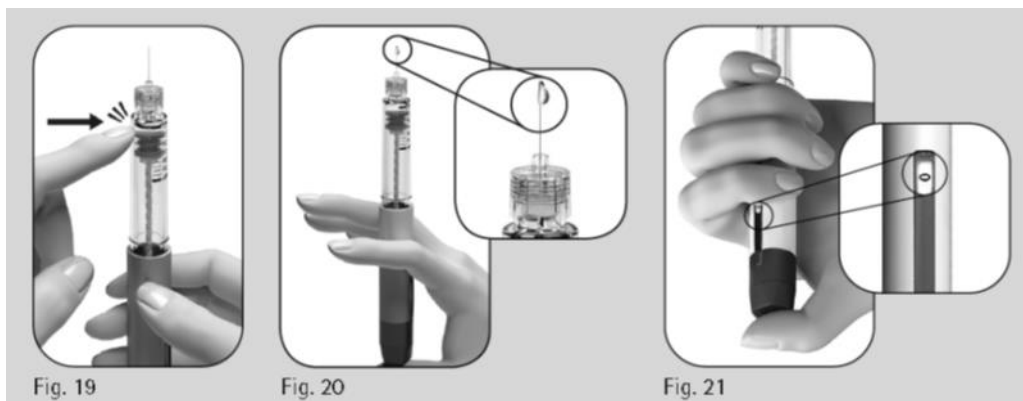


Fig. 19

Fig. 20

Fig. 21

2. Hold pennen med kanylen vendt opp.
3. Slå lett på væskebeholderen (figur 19).
4. Trykk doseinnstillingsknappen ned **så langt det går**. En liten væskedråpe vil komme ut av kanylespissen (figur 20).
5. Kontroller at **doseringsvinduet** viser «0» (figur 21).
6. Fortsett til **trinn 4 Still inn dosen.**

Hvis du ikke ser en liten væskedråpe, snakk med helsepersonell.

Trinn 4 Still inn dosen

Merk: Pennen inneholder 900 IE follitropin alfa. Maksimal enkeltdose som kan stilles inn på 900 IE-pennen er 450 IE. Den minste enkeltdosen som kan stilles inn er 12,5 IE, og dosen kan økes i trinn på 12,5 IE.

4.1 Vri doseinnstillingsknappen til ønsket dose vises i doseringsvinduet.

- Eksempel: Hvis den tiltenkte dosen er «150» IE, kontrollerer du at doseringsvinduet viser «150» (figur 22). Injisering av feil mengde legemiddel kan påvirke behandlingen din.

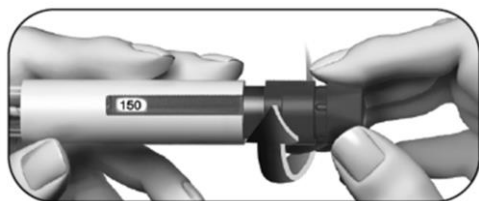


Fig. 22

- Vri doseinnstillingsknappen **forover** for å øke dosen (figur 22).

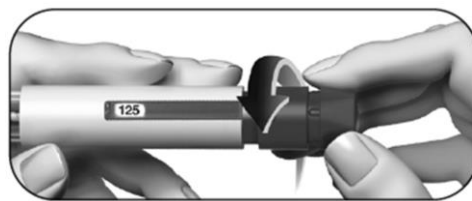


Fig. 23

- Du kan vri doseinnstillingsknappen **bakover** hvis du vrir den forbi den tiltenkte dosen (figur 23).

4.2 Kontroller at **doseringsvinduet** viser **hele den forskrevne dosen din** før du går videre til neste trinn.

Trinn 5 Injiser dosen

Viktig: Injiser dosen slik du ble opplært til å gjøre av helsepersonell.

5.1 Skyv kanylen sakte helt inn i huden (figur 24).

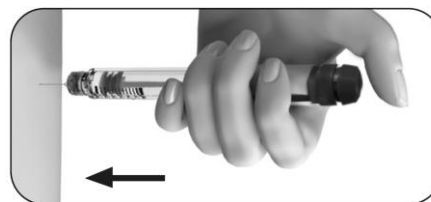


Fig. 24

5.2 Plasser tommelen i midten av doseinnstillingsknappen. **Trykk doseinnstillingsknappen sakte helt inn** og hold den inne for å fullføre hele injeksjon (figur 25).

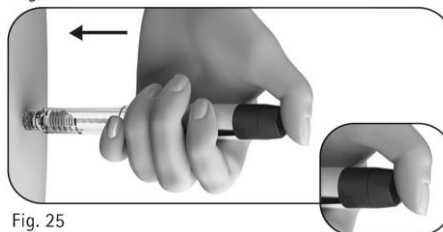


Fig. 25

Merk: Jo større dose, desto lengre tid tar det å injisere.

5.3 Hold doseinnstillingsknappen inne i minst 5 sekunder før du trekker kanylen ut av huden (figur 26).

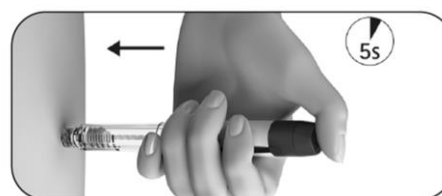


Fig. 26

- Dosetallet som vises i **doseringsvinduet** vil gå tilbake til «0».
- Etter minst 5 sekunder, trekk kanylen ut av huden **mens doseinnstillingsknappen holdes inne** (figur 27).
- Når kanylen er ute av huden kan du slippe doseinnstillingsknappen.

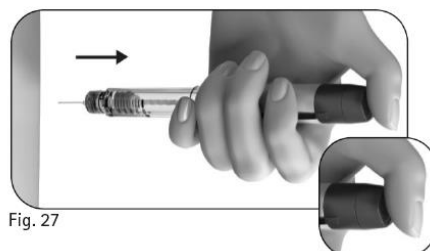


Fig. 27

Ikke slipp doseinnstillingsknappen før kanylen er trukket ut av huden.

Trinn 6 Fjern kanylen etter hver injeksjon

- 6.1 Legg den ytre kanylehetten på en jevn overflate.
- 6.2 Ta et godt tak i GONAL-f ferdigfylt penn med én hånd, og stikk kanylen inn i den ytre kanylehetten (figur 28).
- 6.3 Fortsett å skyve den tildekkede kanylen mot en fast overflate til du hører et klikk («click») (figur 29).
- 6.4 Grip fatt i den ytre kanylehetten og skru løs kanylen ved å vri i motsatt retning (figur 30).
- 6.5 Kast den brukte kanylen på forsvarlig måte i en beholder for skarpt avfall (figur 31). Håndter kanylen forsiktig så du ikke skader deg.

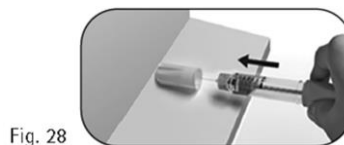


Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30

Fig. 31

Ikke gjenbruk eller del brukte kanyler.

Trinn 7 Etter injeksjonen

- 7.1 Kontroller at du har fått en fullstendig injeksjon:
 - Kontroller at doseringsvinduet viser «0» (figur 32).

Hvis doseringsvinduet viser «0» har du fått hele dosen.

Hvis doseringsvinduet viser et tall som er **høyere enn «0»**, er GONAL-f ferdigfylt penn tom. Du har ikke fått hele den forskrevne dosen, og du må utføre trinn 7.2 nedenfor.

- 7.2 Fullfør en delvis injeksjon (kun ved behov):
 - **Doseringsvinduet** vil vise den manglende mengden som du må injisere med en ny penn. I eksemplet som vises, er den manglende mengden «50» IE (figur 33).

For å fullføre dosen med en andre penn, gjenta trinn 1 til 8.



Fig. 32



Fig. 33

Trinn 8 Oppbevar GONAL-f ferdigfylt penn

- 8.1 Sett pennens lokk tilbake på pennen for å unngå infeksjon (figur 34).
- 8.2 Oppbevar pennen med lokket på plass på et trygt sted og som angitt i pakningsvedlegget.
- 8.3 Spør helsepersonellet hvordan pennen, som ikke skal brukes lenger, skal kastes.

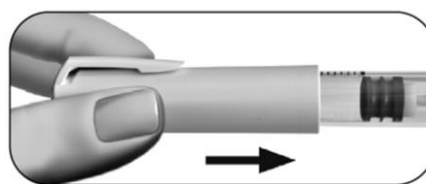



Fig. 34

Ikke oppbevar pennen med kanylen påsatt, da dette kan forårsake infeksjon.

Ikke bruk GONAL-f ferdigfylt penn hvis den har falt ned, eller pennen er sprukket eller skadet, da dette kan forårsake skade.

Snakk med helsepersonell hvis du har spørsmål.

Behandlingsdagbok for GONAL-f ferdigfylt penn

1 Behandlings- dag nummer	2 Dato	3 Tid	4 Pennens volum 900 IE/1,44 ml	5 Forskrevet dose	6 7 8 Doseringsvindu	
					Mengden som skal injiseres	Mengden som skal stilles inn for en andre injeksjon 
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> Hvis «0», er injeksjonen fullstendig	<input type="checkbox"/> Hvis ikke «0», er det behov for en injeksjon til. Injiser denne mengden med en ny penn

Denne bruksanvisningen ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}.