

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa* motsvarande 75 IE. Varje ml beredd lösning innehåller 75 IE.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka.

Vätskans utseende: klar, färglös vätska.

Den beredda lösningens pH är 6,5-7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglädare och zygotöverföring till ägglädare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringsperioden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringssätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Injektionsstället ska växlas dagligen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6 och i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotropt ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könsteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kropps massa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbördsarna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Metionin
Polysorbat 20
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

För engångsanvändning. Öppnad och beredd lösning används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I-glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip-off funktion. Vätskan (1 ml) är förpackad i 1 ml förfyllda sprutor (typ I-glas) med gummipropp.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar om 1, 5 eller 10 injektionsflaskor med 1, 5 eller 10 förfyllda sprutor med vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Enbart för engångsanvändning.

GONAL-f ska beredas med vätskan före användning (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska” i bipacksedeln).

GONAL-f kan beredas tillsammans med lutropin alfa och administreras i samma injektion. Vid dessa tillfällen ska lutropin alfa beredas först och sen användas för beredning av GONAL-f-pulvret. Studier har visat att samtidig administrering med lutropin alfa inte signifikant påverkar de aktiva substansernas aktivitet, stabilitet eller farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper.

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 87 mikrogram follitropin alfa* (motsvarande 1 200 IE) för att kunna leverera 77 mikrogram (motsvarande 1 050 IE) i 1,75 ml. Varje ml beredd lösning innehåller 600 IE.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

Hjälpämne med känd effekt

Den beredda lösningen innehåller 9,45 mg bensylalkohol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka.

Vätskans utseende: klar, färglös vätska.

Den beredda lösningens pH är 6,5-7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Följande tabell anger den volym som ska administreras för att erhålla den förskrivna dosen:

Dos (IE)	Injektionsvolym (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringsperioden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringssätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f flerdos är avsedd för flera injektioner, ska tydliga anvisningar lämnas till patienterna för att undvika felaktig användning av flerdosförpackningen.

Då bensylalkohol kan ge en lokal reaktion bör inte samma injektionsställe användas flera dagar i följd.

Individuella beredda injektionsflaskor ska endast användas till en patient.

Anvisningar om beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6 och i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könsteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringssyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i ägglarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det

bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Vätska som innehåller bensylalkohol

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Latexkänslighet

Nålskyddet på den förfyllda sprutan som innehåller vätska för beredning innehåller latex (naturligt torrgummi), vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

En presentation (GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning) utan bensylalkohol och latex finns tillgänglig i händelse av överkänslighet mot dessa hjälpämnen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärll

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

En enkel subkutan injektion av 0,9 % bensylalkohollösning eller formuleringen beredd med 0,9 % bensylalkohollösning resulterade hos kaniner i en lätt blödning och subakut inflammation medan en enkel intramuskulär injektion resulterade i milda inflammatoriska och degenerativa förändringar.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor
Bensylalkohol

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Den beredda lösningen är hållbar i 28 dagar vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I-glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip-off funktion. Vätskan är förpackad i 2 ml förfyllda sprutor (typ I-glas) med en gummipropp. Administreringssprutor av polypropylen, med en fast nål av rostfritt stål, medföljer också.

Läkemedlet tillhandahålls som 1 injektionsflaska med pulver tillsammans med 1 förfylld spruta med vätska för beredning samt 15-engångssprutor för administrering, graderade i FSH-enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml pulver ska beredas med 2 ml av den medföljande vätskan före användning.

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml pulver ska inte beredas tillsammans med någon annan GONAL-f-produkt.

Den med vätska förfyllda sprutan ska endast användas för upplösning av pulvret och därefter hanteras som avfall enligt gällande anvisningar. En uppsättning med sprutor för administrering, graderade i FSH-enheter, tillhandahålls i GONAL-f flerdosförpackningen. Alternativt kan en 1 ml spruta med fast

nål för subkutan injektion användas (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska” i bipacksedeln).

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/021

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 44 mikrogram follitropin alfa* (motsvarande 600 IE) för att kunna leverera 33 mikrogram (motsvarande 450 IE) i 0,75 ml. Varje ml beredd lösning innehåller 600 IE.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

Hjälpämne med känd effekt

Den beredda lösningen innehåller 9,45 mg bensylalkohol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvrets utseende: vit, frystorkad kaka.

Vätskans utseende: klar, färglös vätska.

Den beredda lösningens pH är 6,5-7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Följande tabell anger den volym som ska administreras för att erhålla den förskrivna dosen:

Dos (IE)	Injektionsvolym (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringssätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f flerdos är avsedd för flera injektioner, ska tydliga anvisningar lämnas till patienterna för att undvika felaktig användning av flerdosförpackningen.

Då bensylalkohol kan ge en lokal reaktion bör inte samma injektionsställe användas flera dagar i följd.

Individuella beredda injektionsflaskor ska endast användas till en patient.

Anvisningar om beredning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6 och i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrogna med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administreringssätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könsteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolytrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i ägglarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det

bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Vätska som innehåller bensylalkohol

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Latexkänslighet

Nålskyddet på den förfyllda sprutan som innehåller vätska för beredning innehåller latex (naturligt torrgummi), vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

En presentation (GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning) utan bensylalkohol och latex finns tillgänglig i händelse av överkänslighet mot dessa hjälpämnen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärll

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlöstes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

En enkel subkutan injektion av 0,9 % bensylalkohollösning eller formuleringen beredd med 0,9 % bensylalkohollösning resulterade hos kaniner i en lätt blödning och subakut inflammation medan en enkel intramuskulär injektion resulterade i milda inflammatoriska och degenerativa förändringar.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt

gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor
Bensylalkohol

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Den beredda lösningen är hållbar i 28 dagar vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning. Pulvret är förpackat i 3 ml injektionsflaskor (typ I-glas) med gummipropp (brombutylgummi) och aluminiumlock med flip-off funktion. Vätskan är förpackad i 1 ml förfyllda sprutor (typ I-glas) med en gummipropp. Administreringssprutor av polypropylen, med en fast nål av rostfritt stål, medföljer också.

Läkemedlet tillhandahålls som 1 injektionsflaska med pulver tillsammans med 1 förfylld spruta med vätska för beredning samt 6 engångssprutor för administrering, graderade i FSH-enheter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver ska beredas med 1 ml av den medföljande vätskan före användning.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte beredas tillsammans med någon annan GONAL-f-produkt.

Den med vätska förfyllda sprutan ska endast användas för upplösning av pulvret och därefter hanteras som avfall enligt gällande anvisningar. En uppsättning med sprutor för administrering, graderade i FSH-enheter, tillhandahålls i GONAL-f flerdosförpackningen. Alternativt kan en 1 ml spruta med fast

nål för subkutan injektion användas (se avsnittet ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska” i bipacksedeln).

Den beredda lösningen ska inte injiceras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/031

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 150 IE/0,24 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) follitropin alfa* i 0,24 ml lösning.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7-7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringsätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f förfylld injektionspenna med flerdoscylanderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på 3 månader. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning under användning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,24 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 4 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se ”Bruksanvisning”.

Före subkutan administrering och om den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp ska den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter innan injektionen, så att läkemedlet uppnår rumstemperatur. Injektionspennan får inte värmas i mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

GONAL-f 150 IE/0,24 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/036

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 300 IE/0,48 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa* i 0,48 ml lösning.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7-7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringsätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f förfylld injektionspenna med flerdoscylanderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på 3 månader. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning under användning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,48 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 8 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se ”Bruksanvisning”.

Före subkutan administrering och om den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp ska den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter innan injektionen, så att läkemedlet uppnår rumstemperatur. Injektionspennan får inte värmas i mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

GONAL-f 300 IE/0,48 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/033

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 450 IE/0,72 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa* i 0,72 ml lösning.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7-7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesis hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringsätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f förfylld injektionspenna med flerdoscylanderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var < 1,2 IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på 3 månader. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning under användning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,72 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 12 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se ”Bruksanvisning”.

Före subkutan administrering och om den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp ska den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter innan injektionen, så att läkemedlet uppnår rumstemperatur. Injektionspennan får inte värmas i mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

GONAL-f 450 IE/0,72 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

GONAL-f 900 IE/1,44 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa* i 1,44 ml lösning.

*rekombinant humant follikelstimulerande hormon (r-hFSH) framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med hjälp av rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

Klar, färglös vätska.

Lösningens pH är 6,7-7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna kvinnor

- Stimulering av anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom) som ej svarat på behandling med klomifencitrat.
- Stimulering av multipel follikelutveckling hos kvinnor som genomgår superovulation för assisterad reproduktionsteknologi (ART), som *in vitro*-fertilisering (IVF), gametöverföring till ägglare och zygotöverföring till ägglare.
- GONAL-f tillsammans med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH) är avsett för stimulering av follikelutveckling hos kvinnor med uttalad brist på LH och FSH.

Hos vuxna män

- GONAL-f är avsett för stimulering av spermatogenesen hos män med kongenital eller förvärvad hypogonadotrop hypogonadism under samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med GONAL-f bör initieras under kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av fertilitetsstörningar.

Patienter måste förses med rätt antal injektionspennor för sin behandlingskur och tränas att använda rätt injektionsteknik.

Dosering

Klinisk bedömning av GONAL-f visar att daglig dos, administreringsregimen och metoderna för behandlingskontroll bör individualiseras för att optimera follikelutvecklingen och minimera risken för oönskad ovariell hyperstimulering. Behandlingen bör inledas enligt rekommendationen nedan.

Bioekvivalens föreligger mellan ekvivalenta doser av endos- och flerdosberedningen av GONAL-f.

Anovulatoriska kvinnor (inklusive polycystiskt ovariesyndrom)

GONAL-f kan ges som dagliga injektioner. Hos menstruerande kvinnor bör behandlingen påbörjas inom de 7 första dagarna av menstruationscykeln.

I registreringsstudierna började en vanlig dosregim med 75-150 IE per dag. Om nödvändigt, för att uppnå en adekvat men inte för kraftig respons höjdes doseringen företrädesvis med 37,5 eller 75 IE med 7 eller företrädesvis 14 dagars intervall.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Startdosen kan justeras stegvis (a) mindre än 75 IE per dag om ett kraftigt ovariesvar i form av antal folliklar förväntas baserat på patientens kliniska profil (ålder, kroppsmasseindex, ovariereserv) eller (b) mer än 75 upp till maximalt 150 IE per dag kan övervägas om ett lågt ovariesvar förväntas. Patientens svar ska övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion.

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 225 IE FSH.

Om ovariesvaret enligt läkarens bedömning är för kraftigt, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges (se avsnitt 4.4). Behandling kan påbörjas igen i nästa cykel med en dos som är lägre än vid den föregående cykeln.

Slutgiltig follikelmognad

När optimalt ovariesvar erhållits, ges en injektion på 250 mikrogram rekombinant humant koriongonadotropin alfa (r-hCG) eller 5 000 IE hCG, eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination utföras.

Kvinnor som genomgår ovariell stimulering för multipel follikelutveckling i samband med in vitro-fertilisering eller annan assisterad reproduktionsteknologi

I registreringsstudierna var vanlig dosering för multipel follikelutveckling 150-225 IE GONAL-f dagligen, med början på 2:a eller 3:e cykeldagen.

I klinisk praxis individualiseras vanligtvis startdosen baserat på patientens kliniska egenskaper, såsom markörer för ovarialreserv, ålder, kroppsmasseindex och, om tillämpligt, tidigare ovariesvar på ovariell stimulering.

Startdos

Om ett lågt ovariesvar förväntas kan startdosen justeras stegvis till högst 450 IE dagligen. Omvänt, om ett kraftigt ovariesvar förväntas, kan startdosen minskas till under 150 IE.

Patientens svar ska fortsatt övervakas noggrant genom mätning av follikelstorlek och -antal med ultraljud och/eller östrogensekretion tills adekvat follikelutveckling har uppnåtts.

GONAL-f kan antingen ges ensamt, eller, för att förhindra för tidig luteinisering, i kombination med en agonist eller antagonist till gonadotropinfrisättande hormon (GnRH).

Dosjusteringar

Om adekvat respons uteblir (antigen lågt eller kraftigt ovariesvar) ska behandlingscykelns fortsättning utvärderas och hanteras enligt läkarens vårdstandard. Vid lågt svar ska den dagliga dosen inte överstiga 450 IE FSH.

Slutgiltig follikelmognad

Då optimalt ovariesvar erhållits administreras en injektion på 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE eller upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter den sista GONAL-f-injektionen för att inducera follikelmognad.

Kvinnor med uttalad LH- och FSH-brist

Behandling med GONAL-f i kombination med ett preparat innehållande luteiniserande hormon (LH), av kvinnor med brist på LH och FSH, har som mål att främja follikelutveckling följt av slutlig mognad efter administration av humant koriongonadotropin (hCG). GONAL-f ska ges som en serie dagliga injektioner tillsammans med lutropin alfa. Om patienten är amenorroisk och har låg endogen östrogensekretion kan behandlingen påbörjas när som helst.

En rekommenderad dosregim börjar med 75 IE lutropin alfa dagligen tillsammans med 75-150 IE FSH. Behandlingen ska anpassas till den individuella patientens respons, bedömd efter ultraljudsmätning av follikelstorlek och östrogenrespons.

Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig, ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall. Stimuleringstiden kan i enskilda cykler förlängas upp till 5 veckor.

Då optimal respons erhållits, ges en injektion med 250 mikrogram r-hCG eller 5 000 IE upp till 10 000 IE hCG 24-48 timmar efter de sista injektionerna av GONAL-f och lutropin alfa. Patienten rekommenderas att ha samlag på dagen för hCG-injektionen och påföljande dag. Alternativt kan intrauterin insemination eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi (ART) utföras baserat på läkarens bedömning av det kliniska fallet.

Lutealfasstöd kan övervägas eftersom avsaknad av substanser med luteotrop aktivitet (LH/hCG) efter ägglossning kan leda till för tidigt bortfall av corpus luteum.

Om responsen är för kraftig, ska behandlingen avbrytas och hCG inte ges. Behandling bör i nästa behandlingscykel inledas med en FSH-dos som är lägre än i den föregående cykeln (se avsnitt 4.4).

Män med hypogonadotrop hypogonadism

GONAL-f ges i dosen 150 IE tre gånger i veckan samtidigt med hCG, under minst 4 månader. Om patienten efter denna period inte har svarat på behandlingen, kan kombinationsbehandlingen fortsätta. Klinisk erfarenhet visar att det kan vara nödvändigt med minst 18 månaders behandling för att uppnå spermatogenes.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för äldre. Säkerhet och effekt för GONAL-f för äldre patienter har inte fastställts.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för GONAL-f för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av GONAL-f för en pediatrik population.

Administreringsätt

GONAL-f är avsett för subkutan användning. Injektionen ska ges vid samma tidpunkt varje dag.

Den första injektionen av GONAL-f ska utföras under direkt medicinsk övervakning. Självadministrering av GONAL-f bör endast utföras av patienter som är väl motiverade, tillräckligt tränade och har tillgång till sjukvårdspersonal.

Eftersom GONAL-f förfylld injektionspenna med flerdoscylanderampull, kassett, är avsedd för flera injektioner, bör patienterna få tydliga instruktioner för att undvika felaktig användning av flerdosberedningen.

Anvisningar om administrering med den förfyllda injektionspennan finns i avsnitt 6.6 och ”Bruksanvisning”.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tumörer i hypotalamus eller hypofysen
- ovariell förstoring eller ovariell cysta som inte är relaterad till polycystiskt ovariesyndrom och av okänt ursprung
- gynekologiska blödningar av okänt ursprung
- ovarie-, livmoder- eller bröstcancer

GONAL-f får inte användas när ett effektivt svar inte kan uppnås, t.ex. vid:

- primär ovariell dysfunktion
- missbildningar av sexualorganen ej förenliga med graviditet
- fibroida tumörer i livmodern ej förenliga med graviditet
- primär testikulär svikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

GONAL-f är ett potent gonadotrop ämne som kan orsaka milda till uttalade biverkningar och bör endast användas av läkare som är helt förtrodda med infertilitetsproblem och hanteringen av dessa.

Gonadotropinbehandling kräver ett tidsmässigt åtagande av läkare och övrig hälso- och sjukvårdspersonal liksom att lämpliga resurser för monitorering finns tillgängliga. En säker och effektiv användning av GONAL-f till kvinnor fordrar regelbunden övervakning av äggstockarnas svar med hjälp av ultraljud, eller vilket är att föredra, en kombination av ultraljud och mätning av serumnivåerna av estradiol. Ett visst mått av variabilitet i svaret på FSH-administrationen mellan olika patienter kan förekomma, där vissa patienter ger ett dåligt FSH-svar och andra ett kraftigt ökat svar. För både kvinnor och män bör den lägsta effektiva dosen i förhållande till behandlingsmålet användas.

Porfyri

Patienter med porfyri eller med porfyri i familjen ska följas noga under behandling med GONAL-f. Ett första tecken eller försämring av detta tillstånd kan innebära att behandlingen måste avslutas.

Behandling av kvinnor

Innan behandlingen börjar, bör parets infertilitet bedömas om den är lämpad för behandling, och möjliga kontraindikationer mot graviditet utredas. Speciellt bör patienten undersökas med avseende på störd thyroidea- eller binjurefunktion, hyperprolaktinemi och adekvat behandling ges.

Patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxt, oberoende av om det är behandling av anovulatorisk infertilitet eller i samband med ART, kan utveckla ovariell förstoring eller överstimulering. Frekvensen av dessa biverkningar minimeras om den rekommenderade dosen och rekommendationer för administrerings sätt följs och om behandlingen noggrant övervakas. För korrekt bedömning av folliklarnas utveckling och mognad ska läkaren ha erfarenhet av att tolka relevanta tester.

I kliniska studier var den ovariella känsligheten för GONAL-f större vid samtidig administration av lutropin alfa. Om en dosökning av FSH bedöms vara lämplig ökas dosen företrädesvis med 37,5-75 IE med 7-14 dagars intervall.

Ingen direkt jämförelse mellan GONAL-f/LH och humant menopausalt gonadotropin (hMG) har utförts. Jämförelse med historiska data tyder på att ovulationsfrekvensen som erhålls med GONAL-f/LH är jämförbar med den som erhålls med hMG.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

En viss grad av ovariell förstoring är en förväntad effekt av kontrollerad ovariell stimulering. Detta observeras oftare hos kvinnor med polycystiskt ovariellt syndrom och tillbakabildas vanligtvis utan behandling.

Till skillnad från okomplicerad ovariell förstoring är OHSS ett tillstånd med varierande svårighetsgrad. Det kännetecknas av kraftig ovariell förstoring, höga serumnivåer av könssteroiderna och en ökad vaskulär permeabilitet, som kan resultera i ansamling av vätska i de peritoneala, pleurala och i sällsynta fall även de perikardiska kaviteterna.

Följande symtom kan observeras i svåra fall av OHSS: buksmärta, uppsvälld buk, uttalad ovariell förstoring, viktuppgång, andfåddhet, oliguri och gastrointestinala symtom inkluderande illamående, kräkning och diarré. Klinisk utvärdering kan avslöja hypovolemi, hemokonzentration, elektrolyttrubbning, ascites, hemoperitoneum, pleuralutgjutning, hydrothorax eller acute pulmonary distress. Allvarligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom kan i mycket sällsynta fall kompliceras av ovariell torsion eller tromboemboliska komplikationer såsom pulmonell embolism, ischemisk stroke eller myokardinfarkt.

Oberoende riskfaktorer för utveckling av OHSS omfattar ung ålder, mager kroppsmassa, polycystiskt ovariellt syndrom, högre doser av exogena gonadotropiner, höga absoluta eller snabbt stigande serumnivåer av estradiol och tidigare episoder av OHSS, stort antal ovarialfolliklar under utveckling och stort antal tillvaratagna oocyter vid cykler med assisterad reproduktionsteknologi (ART).

Risken för ovariell överstimulering kan minimeras om den rekommenderade dosen av och administreringsregimen för GONAL-f följs (se avsnitt 4.2 och 4.8). För att tidigt identifiera riskfaktorer rekommenderas övervakning av stimuleringscykler med ultraljudsundersökningar och estradiolmätningar.

Det finns evidens som tyder på att hCG spelar en viktig roll för att utlösa OHSS och att syndromet kan bli mer uttalat och mer långdraget om graviditet inträffar. Om tecken på ovariell hyperstimulering uppstår, rekommenderas det att hCG inte ges och patienten rekommenderas att avstå från samlag eller att använda barriärpreventivmetoder under åtminstone 4 dagar. OHSS kan utvecklas snabbt (inom 24 timmar) eller över flera dagar till ett allvarligt tillstånd. Det uppträder oftast efter utsättande av hormonbehandling och når sitt maximum ca sju till tio dagar efter behandlingen. Därför bör patienterna följas under åtminstone två veckor efter hCG-administrering.

Förekomsten av överstimulering i samband med ART kan reduceras om alla folliklar aspireras före ägglossningen.

Mild eller måttlig OHSS går vanligtvis över av sig själv. Om uttalad OHSS uppträder, rekommenderas det att gonadotropinbehandlingen stoppas, om den fortfarande pågår, och att patienten läggs in på sjukhus och lämplig behandling initieras.

Flerbördsgraviditet

Risken för flerbördsgraviditet för patienter som genomgår ovulationsinduktion är högre än vid naturlig befruktning. Majoriteten av flerbörderna är tvillingar. Flerbördsgraviditet, speciellt mångbördsgraviditet, innebär en ökad risk för ogynnsam utgång för modern och de nyfödda barnen.

För att minimera risken för flerbörd rekommenderas noggrann monitorering av det ovariella svaret.

Risken för flerbörd vid ART är främst relaterad till antalet embryon som förs tillbaka, deras kvalitet och patientens ålder.

Patienterna ska underrättas om den potentiella risken för flerbarnsfödelse innan behandling påbörjas.

Graviditetsförlust

Frekvensen av graviditetsförlust genom missfall är högre för patienter som genomgår stimulering av follikeltillväxten för ovulationsinducering eller ART än den är efter naturlig befruktning.

Ektopisk graviditet

Risken för ektopisk graviditet är större för kvinnor med tidigare konstaterad sjukdom i äggledarna oavsett om graviditeten tillkommit genom naturlig befruktning eller genom fertilitetsbehandling. Prevalensen av ektopisk graviditet rapporterades vara högre efter ART än i den allmänna befolkningen.

Tumörer i reproduktionssystemet

Både benigna och maligna tumörer i ovarierna och andra delar av reproduktionssystemet har rapporterats för kvinnor som genomgått flera omgångar av fertilitetsbehandling. Det är ännu inte fastställt om behandling med gonadotropiner ökar risken för dessa tumörer hos infertila kvinnor.

Medfödda missbildningar

Förekomsten av medfödda missbildningar efter ART kan vara något högre än efter naturlig befruktning. Detta antas bero på egenskaper hos föräldrarna (t.ex. moderns ålder, spermiekvalitet) och på flerbörd.

Tromboemboliska händelser

För kvinnor som har eller nyligen har haft tromboembolisk sjukdom eller kvinnor med kända generella riskfaktorer för trombos, såsom en egen sjukdomshistoria eller sjukdomshistoria i familjen, kan behandling med gonadotropiner ytterligare öka riskerna för förvärring eller uppkomst av sådana händelser. För dessa kvinnor bör nyttan av behandlingen med gonadotropiner vägas mot riskerna. Det bör också noteras att graviditet i sig självt liksom OHSS medför en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Behandling av män

Primär testikulär svikt visar sig genom förhöjda endogena FSH-nivåer. Dessa patienter svarar inte på behandling med GONAL-f/hCG. GONAL-f ska inte användas när ett positivt svar inte kan erhållas.

Som en del av utvärderingen av svaret rekommenderas analys av sperma 4 till 6 månader efter behandlingens början.

Natriuminnehåll

GONAL-f innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandling med GONAL-f samtidigt med andra ovulationsstimulerande läkemedel (t.ex. hCG, klomifencitrat) kan förstärka follikelsvaret, medan samtidig GnRH-agonist eller -antagonistinducerad hypofysdesensibilisering kan öka den nödvändiga dosen av GONAL-f som krävs för att uppnå ett adekvat ovariesvar. Inga andra kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner har rapporterats i samband med GONAL-f-terapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

GONAL-f är inte indicerat för användning under graviditet. Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av follitropin alfa.

Inga teratogena effekter har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Det finns inte tillräcklig mängd kliniska data från exponering under graviditet för att utesluta en teratogen effekt av GONAL-f.

Amning

GONAL-f är inte indicerat under amning.

Fertilitet

GONAL-f är avsett för användning vid infertilitet (se avsnitt 4.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GONAL-f har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är huvudvärk, ovariella cystor och lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället).

Rapporter om mildt eller måttligt ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) har varit vanliga och ska anses som en inneboende risk förknippad med stimuleringsproceduren. Uttalat OHSS är mindre vanligt (se avsnitt 4.4).

Tromboembolism kan förekomma i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Förteckning över biverkningar

Följande definitioner gäller den frekvensterminologi som används nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Behandling av kvinnor

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Blodkärl

Mycket sällsynta: Tromboembolism (både i samband med och separat från OHSS)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, utspänd buk, bukobehag, illamående, kräkningar, diarré

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket vanliga: Ovariella cystor

Vanliga: Mild eller måttlig OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi)

Mindre vanliga: Uttalat OHSS (inklusive åtföljande symtomatologi) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Komplikationer av uttalat OHSS

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Behandling av män

Immunsystemet

Mycket sällsynta: Milda till allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Förvärring av astma

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Akne

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Gynekomasti, varikocele

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Reaktionen på injektionsstället (t.ex. smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation på injektionsstället)

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekten av en överdosering av GONAL-f är okänd, men det finns en risk för att OHSS kan uppstå (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Könshormoner och modulatorer av reproduktionssystemet, gonadotropiner, ATC-kod: G03GA05

Verkningsmekanism

Follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) utsöndras från adenohipofysen som svar på GnRH och har en kompletterande roll i follikelutveckling och ägglossning. FSH stimulerar utvecklingen av äggblåsor medan LH har betydelse för follikelutveckling, steroidogenes och mognad.

Farmakodynamisk effekt

Nivåerna av inhibin och östradiol (E2) stiger efter administrering av r-hFSH, med påföljande stimulering av follikelutveckling. Ökningen av inhibinserumnivåer sker snabbt och kan observeras redan den tredje dagen av r-hFSH-administrering, medan E2-nivåer tar längre tid och en ökning observeras endast från behandlingens fjärde dag. Total follikelvolym börjar öka efter cirka 4-5 dagars daglig behandling med r-hFSH och, beroende på patientens svar, uppnås maximal effekt efter cirka 10 dagar efter att r-hFSH-behandlingen har inletts.

Klinisk effekt och säkerhet hos kvinnor

I kliniska studier definierades patienter med en uttalad brist på FSH och LH som de vars endogena serumnivå av LH var $< 1,2$ IE/l, vilken uppmättes i ett centralt laboratorium. Det bör emellertid tas hänsyn till att LH-bestämningar som utförs på olika laboratorier kan ge varierande värden.

I kliniska studier där r-hFSH (follitropin alfa) jämförts med urinextraherat FSH vid ART (se tabell nedan) och vid ovulationsinduktion, var GONAL-f mer potent än urinextraherat FSH vilket utlästes av att en lägre total dos och en kortare behandlingsperiod behövdes för att stimulera follikelmognaden. Vid ART har GONAL-f vid en lägre total dos och kortare behandlingsperiod än urinextraherat FSH, resulterat i ett högre antal tillvaratagna oocyter jämfört med urinextraherat FSH.

Tabell: Resultat av studie GF 8407 (randomiserad parallellgruppstudie som jämförde effekt och säkerhet av GONAL-f med urinextraherat FSH vid assisterad reproduktionsteknologi)

	GONAL-f (n = 130)	urinextraherat FSH (n = 116)
Antal tillvaratagna oocyter	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Antal dagar som krävdes med FSH-stimulering	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Total dos som krävdes med FSH (antal FSH 75 IE ampuller)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Behov att öka dosen (%)	56,2	85,3

Skillnaderna mellan de 2 grupperna var statistiskt signifikant ($p < 0,05$) för samtliga listade kriterier.

Klinisk effekt och säkerhet hos män

Hos män med FSH-brist induceras spermatogenesis genom administrering av GONAL-f samtidigt med hCG under minst 4 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det förekommer ingen farmakokinetisk interaktion mellan follitropin alfa och lutropin alfa vid samtidig administrering.

Distribution

Efter intravenös administrering distribueras follitropin alfa till den extracellulära vätskan med en initial halveringstid på ca 2 timmar och elimineras med en terminal halveringstid på 14-17 timmar. Distributionsvolymen vid steady state ligger i intervallet 9-11 l.

Efter subkutan administrering är den absoluta biotillgängligheten 66 % och den skenbara terminala halveringstiden ligger i intervallet 24-59 timmar. Dosproportionalitet efter subkutan administrering visades upp till 900 IE. Follitropin alfa ackumuleras 3-faldigt efter upprepad administrering och steady state nivån uppnås inom 3-4 dagar.

Eliminering

Total clearance är 0,6 l/timme och ca 12 % av follitropin alfa-dosen utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte på några ytterligare risker för människa än vad som redan har angivits i andra avsnitt av produktresumén.

Det är rapporterat om nedsatt fertilitet hos råttor som har exponerats för farmakologiska doser av follitropin alfa (≥ 40 IE/kg och dag) under längre perioder.

I höga doser (≥ 5 IE/kg och dag) orsakade follitropin alfa en minskning av antalet livsdugliga foster utan att vara teratogen, och dystoci observerades liksom det har observerats för menopausalt gonadotropin i urin (hMG). Eftersom GONAL-f inte är indicerat vid graviditet, är dessa data emellertid av begränsad klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Poloxamer 188
Sackaros
Metionin
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
m-kresol
Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar. Patienten bör anteckna första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan läkemedlet förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på 3 månader. Produkten måste kasseras om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning under användning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,44 ml injektionsvätska, lösning i en 3 ml cylinderampull, kassett, (typ I-glas) med en kolvpropp (halobutylgummi) och ett krymplock av aluminium med ett svart inlägg av gummi.

Förpackning med 1 förfylld injektionspenna och 20 nålar, att användas tillsammans med pennan för administrering.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se ”Bruksanvisning”.

Före subkutan administrering och om den förfyllda injektionspennan förvaras i kylskåp ska den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter innan injektionen, så att läkemedlet uppnår rumstemperatur. Injektionspennan får inte värmas i mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla.

Lösningen ska inte administreras om den innehåller partiklar eller är oklar.

Oanvänd lösning ska kasseras senast 28 dagar efter första öppnandet.

GONAL-f 900 IE/1,44 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna är inte konstruerad så att cylinderampullen, kassetten, kan tas ut.

Kasta omedelbart alla nålar efter injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/035

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 20 oktober 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDANHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne
Schweiz

eller

Merck S.L.
C/Batanes 1
28770 Tres Cantos (Madrid)
Spanien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Merck Serono S.p.A.,
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

GONAL-f 75 IE, KARTONG MED 1, 5, 10 INJEKTIONSFLASKOR OCH 1, 5, 10 FÖRFYLLEDA SPRUTOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa motsvarande 75 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 75 IE.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).
Vätska för injektionsvätskor, lösning: vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med 1 ml vätska

5 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning
5 förfyllda sprutor med 1 ml vätska

10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning
10 förfyllda sprutor med 1 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överbliven lösning kastas.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/025 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med vätska

EU/1/95/001/026 5 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning
5 förfyllda sprutor med vätska

EU/1/95/001/027 10 injektionsflaskor med pulver till injektionsvätska, lösning
10 förfyllda sprutor med vätska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot
Vätskans lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

gonal-f 75 ie

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 75 IE, ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 75 IE, pulver till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

75 IE

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 75 IE, ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till pulver för GONAL-f injektionsvätska, lösning
vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml/förfylld spruta

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, KARTONG MED 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 87 mikrogram follitropin alfa motsvarande 1 200 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 600 IE.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).
Vätska till injektionsvätska, lösning: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %.
Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller latex.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med 2 ml vätska
15 engångssprutor för administrering graderade i FSH-enheter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För flera injektioner.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den förfyllda sprutan med vätska ska endast användas för beredning.
Den beredda injektionsflaskan ska endast användas av en patient.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överbliven lösning kastas efter 28 dagar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/021 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med vätska
15 engångssprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot
Vätskans lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

gonal-f 1050 ie

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ML, ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml, pulver till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BEREDNINGSDAG

Datum

5. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

6. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 200 IE/injektionsflaska

7. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 1050 IE/1,75 ML, ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för användning med GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml
vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml/förfylld spruta

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**GONAL-f 450 IE/0,75 ML, KARTONG MED 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje flerdos injektionsflaska innehåller 44 mikrogram follitropin alfa motsvarande 600 IE. Varje ml av den beredda lösningen innehåller 600 IE.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).
Vätska till injektionsvätska, lösning: vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %.
Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller latex.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med 1 ml vätska
6 engångssprutor för administrering graderade i FSH-enheter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För flera injektioner.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Den förfyllda sprutan med vätska ska endast användas för beredning.
Den beredda injektionsflaskan ska endast användas av en patient.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C före beredning. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överbliven lösning kastas efter 28 dagar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/031 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med vätska
6 engångssprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot
Vätskans lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

gonal-f 450 ie

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 450 IE/0,75 ML, ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 450 IE/0,75 ml, pulver till injektionsvätska, lösning
follitropin alfa
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BEREDNINGSDAG

Datum

5. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

6. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

600 IE/injektionsflaska

7. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 450 IE/0,75 ML, ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för användning med GONAL-f 450 IE/0,75 ml
vatten för injektionsvätskor, bensylalkohol 0,9 %

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml/förfylld spruta

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**GONAL-f 150 IE/0,24 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL-f 150 IE/0,24 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 150 IE (motsvarande 11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
1 flerdos förfylld injektionspenna
4 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan innan öppnandet och inom hållbarhetstiden förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste sedan kastas. Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/036 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
4 nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

gonal-f 150 ie/0,24 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

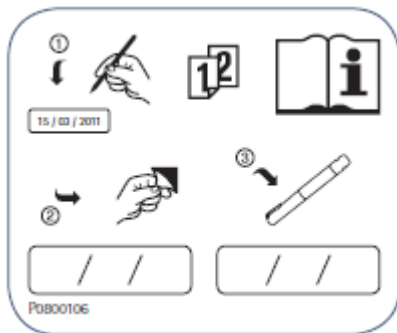
18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN

GONAL-f 150 IE/0,24 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP

En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
GONAL-f 150 IE/0,24 ML INJEKTIONSPENNA, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 150 IE/0,24 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 IE/0,24 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**GONAL-f 300 IE/0,48 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL-f 300 IE/0,48 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 300 IE (motsvarande 22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
1 flerdos förfylld injektionspenna
8 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan innan öppnandet och inom hållbarhetstiden förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste sedan kastas. Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/033 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
8 nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

gonal-f 300 ie/0,48 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

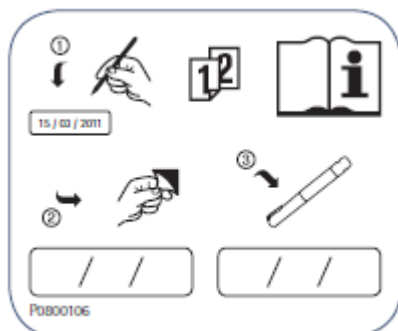
18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN

GONAL-f 300 IE/0,48 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP

En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
GONAL-f 300 IE/0,48 ML INJEKTIONSPENNA, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 300 IE/0,48 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 IE/0,48 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**GONAL-f 450 IE/0,72 ML, KARTONG MED 1 FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL-f 450 IE/0,72 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 450 IE (motsvarande 33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
1 flerdos förfylld injektionspenna
12 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan innan öppnandet och inom hållbarhetstiden förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste sedan kastas. Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/034 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
12 nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

gonal-f 450 ie/0,72 ml

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

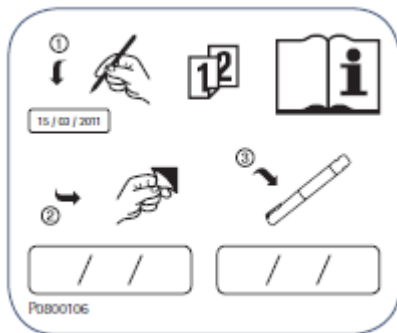
18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN

GONAL-f 450 IE/0,72 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP

En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
GONAL-f 450 IE/0,72 ML INJEKTIONSPENNA, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 450 IE/0,72 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

450 IE/0,72 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**GONAL-f 900 IE/1,44 ML INJEKTIONSPENNA, KARTONG MED 1 FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

GONAL-f 900 IE/1,44 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld flerdos injektionspenna innehåller 900 IE (motsvarande 66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol, koncentrerad fosforsyra (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
1 flerdos förfylld injektionspenna
20 injektionsnålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan innan öppnandet och inom hållbarhetstiden förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste sedan kastas. Efter öppnandet ska läkemedlet förvaras mellan 2 °C och 25 °C i maximalt 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/001/035 injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
20 nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

gonal-f 900 ie/1,44 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

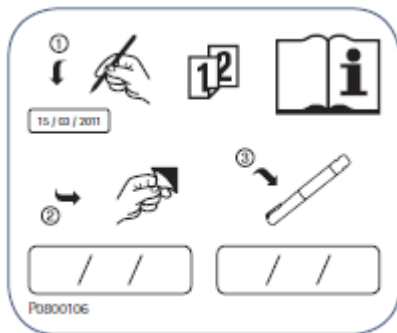
18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ PENNAN

GONAL-f 900 IE/1,44 ML INJEKTIONSPENNA, KLISTERLAPP

En klisterlapp kommer att bifogas för att patienten ska kunna skriva ner datum för första användande.



UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

GONAL-f 900 IE/1,44 ML INJEKTIONSPENNA, ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

GONAL-f 900 IE/1,44 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
follitropin alfa
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Hållbarhet efter första användning: 28 dagar

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

900 IE/1,44 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till ägglare" eller "zygotöverföring till ägglare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant).
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur du injicerar GONAL-f innan du kan injicera själv.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ instruktionerna i slutet av denna bipacksedel under rubriken ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Läkemedlet måste ges omedelbart efter beredning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

GONAL-f ska inte administreras som en blandning med andra läkemedel i samma injektion, med undantag av lutropin alfa. Studier har visat att dessa två läkemedel kan blandas och injiceras tillsammans utan att någon av produkterna påverkas negativt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje injektionsflaska innehåller 5,5 mikrogram follitropin alfa.
- Efter beredning av den slutliga injektionsvätskan, innehåller varje ml lösning 75 IE (5,5 mikrogram) follitropin alfa.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, metionin, polysorbat 20 samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering.
- Vätskan är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska som används för att bereda en injektionsvätska, lösning.
- Pulvret är en vit kaka i en injektionsflaska av glas.
- Vätskan är en klar, färglös vätska i förfyllda sprutor innehållande 1 ml.
- GONAL-f tillhandahålls i förpackningar om 1, 5, 10 injektionsflaskor med pulver och motsvarande antal förfyllda sprutor med vätska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

HUR DU BEREDER OCH ANVÄNDER GONAL-f PULVER OCH VÄTSKA

- Detta avsnitt talar om för dig hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska.
- Innan du börjar beredningen, läs först igenom dessa instruktioner helt.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.

1. Tvätta händerna och leta upp en ren yta

- Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
- Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren köksbänk.

2. Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:

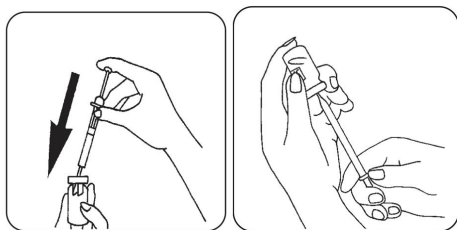
- 1 förfylld spruta innehållande vätskan (den klara vätskan)
- 1 injektionsflaska innehållande GONAL-f (det vita pulvret)
- 1 nål för beredning
- 1 fin nål för injektion under huden

Medföljer inte förpackningen:

- 2 spritsuddar
- 1 avfallsbehållare för vassa föremål

3. Beredning av lösningen

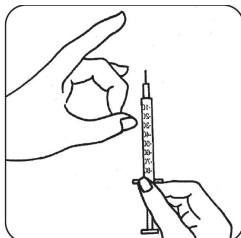
- Tag av skyddslocket på injektionsflaskan med pulver och skyddet på den förfyllda sprutan.
- Sätt nålen för beredning på den förfyllda sprutan och injicera långsamt ner all vätska i injektionsflaskan med pulver. Roter flaskan försiktigt, utan att ta bort sprutan. Skaka inte.
- Kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar.
- Vänd injektionsflaskan upp och ner och dra försiktigt tillbaka lösningen in i sprutan genom att dra ut kolven.
- Tag av sprutan från injektionsflaskan och lägg försiktigt ned den. Vidrör inte nålen och låt inte nålen vidröra någon yta.



(Om du har blivit ordinerad mer än en injektionsflaska av GONAL-f, injicera lösningen långsamt ned i en annan injektionsflaska med pulver, tills du har det förskrivna antalet injektionsflaskor med pulver i lösningen. Om du har ordinerats lutropin alfa som tillägg till GONAL-f så kan du blanda de två läkemedlen som ett alternativ till att injicera varje produkt för sig. När lutropin alfa-pulvret är upplöst, dra då lösningen tillbaka in i sprutan och injicera den ner i injektionsflaskan med GONAL-f. Så snart pulvret är upplöst, dras lösningen tillbaka in i sprutan. Inspektera lösningen som tidigare med avseende på partiklar och använd den inte om den inte är klar. Upp till tre behållare med pulver kan lösas i 1 ml vätska.)

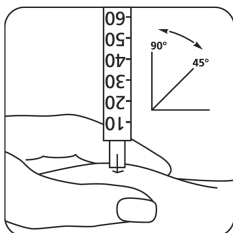
4. Göra i ordning sprutan för injektion

- Byt till den fina nålen.
- Avlägsna eventuella luftbubblor: Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.



5. Injicera dosen

- Injicera omedelbart lösningen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.
- Tvätta det valda hudområdet med en spritsudd med en cirkulär rörelse.
- Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en snabb rörelse.
- Injicera under huden genom att försiktigt trycka på kolven som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Använd den tid du behöver för att injicera all lösning.
- Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en cirkulär rörelse med en spritsudd.



6. Efter injektion

Kassera alla använda saker: När du har avslutat injektionen, kassera omedelbart alla nålar och tomma glasbehållare på ett säkert sätt, helst i avfallsbehållaren för vassa föremål. Eventuell överflödigt lösning måste kastas.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 1 050 IE/1,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till ägglare" eller "zygotöverföring till ägglare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium, bensylalkohol och latex

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan som innehåller vätska för beredning innehåller latex (naturligt torr gummi), vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

En presentation (GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning) utan bensylalkohol och latex finns tillgänglig för den händelse att du är allergisk mot dessa innehållsämnen.

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutan). Den beredda lösningen kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur du injicerar GONAL-f innan du kan injicera själv.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ instruktionerna i slutet av denna bipacksedel under rubriken ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE), och återspeglar graderingen på administreringssprutorna som medföljer förpackningen.

Om du använder andra sprutor med gradering i milliliter (ml) i stället för IE, kan du använda följande tabell för att ta reda på hur stor volym i ml som ska injiceras:

Dos som ska injiceras (IE)	Volym som ska injiceras (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocele)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C före beredning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

När lösningen har beretts kan den förvaras i högst 28 dagar.

- Skriv på GONAL-f injektionsflaska vilken dag du beredde lösningen.
- Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Använd inte GONAL-f lösning som finns kvar i injektionsflaskan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver ska inte blandas med andra läkemedel i samma injektion. GONAL-f 1050 IE/1,75 ml pulver ska inte blandas med GONAL-f från andra behållare i samma injektionsflaska eller spruta.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje injektionsflaska innehåller 1 200 IE follitropin alfa.
- Efter beredning innehåller 1,75 ml lösning 1 050 IE (77 mikrogram) follitropin alfa, vilket innebär att varje ml lösning innehåller 600 IE (44 mikrogram).
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering.
- Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor och bensylalkohol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
- Pulvret är en vit kaka i en flerdosinjektionsflaska av glas.
- Vätskan är en klar, färglös vätska i en förfylld spruta innehållande 2 ml.
- GONAL-f levereras i förpackningar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta med vätska samt 15 engångssprutor för administrering, graderade i internationella enheter (IE FSH).

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

HUR DU BEREDER OCH ANVÄNDER GONAL-f PULVER OCH VÄTSKA

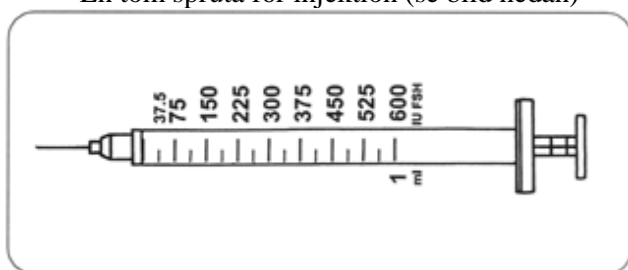
- Detta avsnitt talar om för dig hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska.
- Innan du börjar beredningen, läs först igenom dessa instruktioner helt.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.

1. Tvätta händerna och leta upp en ren yta

- Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
- Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren köksbänk.

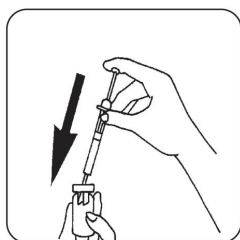
2. Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:

- 2 spritsuddar
- Den förfyllda sprutan innehållande vätskan (den klara vätskan)
- Injektionsflaskan innehållande GONAL-f (det vita pulvret)
- En tom spruta för injektion (se bild nedan)



3. Beredning av lösningen

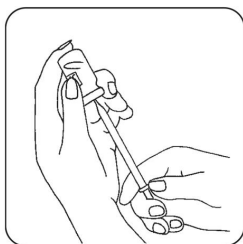
- Tag av skyddslocket på injektionsflaskan med pulver och den förfyllda sprutan.
- Tag den förfyllda sprutan, stick ner nålen i injektionsflaskan med pulver och tillsätt vätskan långsamt i injektionsflaskan innehållande pulver.
- Tag bort sprutan från injektionsflaskan och kassera den (sätt på skyddslocket för att undvika skador).
- Injektionsflaskan innehåller flera GONAL-f-doser. Du måste spara den flera dagar och endast dra upp den ordinerade dosen varje dag.



4. Göra i ordning sprutan för injektion

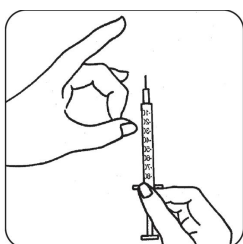
- Roter försiktigt injektionsflaskan med GONAL-f som beretts i steg 3. Skaka inte. Kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar.
- Tag sprutan för injektion och fyll den med luft genom att dra ut kolven till rätt dos i internationella enheter (IE FSH).
- Stick in nålen i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ner. Injicera luften i injektionsflaskan.

- Dra upp den föreskrivna dosen GONAL-f i sprutan för administrering genom att dra ut kolven tills den når rätt dos i IE FSH.



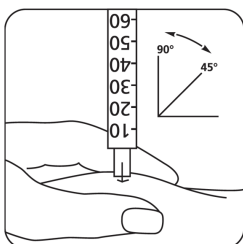
5. Avlägsna eventuella luftbubblor

- Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.



6. Injicera dosen

- Injicera omedelbart lösningen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.
- Tvätta det valda hudområdet med en spritsudd med en cirkulär rörelse.
- Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en snabb rörelse.
- Injicera under huden genom att försiktigt trycka på kolven som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Använd den tid du behöver för att injicera *all* lösning.
- Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en spritsudd med en cirkulär rörelse med en spritsudd.



7. Efter injektionen

- När du har avslutat injektionen, kassera då de använda sprutorna i den avfallsbehållare som har tillhandahållits.
- Förvara injektionsflaskan av glas med den beredda lösningen på ett säkert ställe. Du kan behöva den igen. Den beredda lösningen ska endast användas av dig och får inte ges till andra patienter.
- För ytterligare injektioner av den beredda GONAL-f-lösningen, upprepa steg 4–7.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver och vätska till injektionsvätska, lösning follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till ägglare" eller "zygotöverföring till ägglare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium, bensylalkohol och latex

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Efter beredning med medföljande vätska innehåller detta läkemedel 1,23 mg bensylalkohol per 75 IE-dos motsvarande 9,45 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Nålskyddet på den förfyllda sprutan som innehåller vätska för beredning innehåller latex (naturligt torrgummi), vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

En presentation (GONAL-f 75 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning) utan bensylalkohol och latex finns tillgänglig för den händelse att du är allergisk mot dessa innehållsämnen.

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutan). Den beredda lösningen kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska kommer att visa dig hur du injicerar GONAL-f innan du kan injicera själv.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ instruktionerna i slutet av denna bipacksedel under rubriken ”Hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE), och återspeglar graderingen på administreringspumparna som medföljer förpackningen.

Om du använder andra sprutor med gradering i milliliter (ml) i stället för IE, kan du använda följande tabell för att ta reda på hur stor volym i ml som ska injiceras:

Dos som ska injiceras (IE)	Volym som ska injiceras (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovarieellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under "Ovarieellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]"). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under "Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)").

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocele)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C före beredning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

När lösningen har beretts kan den förvaras i högst 28 dagar.

- Skriv på GONAL-f injektionsflaska vilken dag du beredde lösningen.
- Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Använd inte GONAL-f lösning som finns kvar i injektionsflaskan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte blandas med andra läkemedel i samma injektion. GONAL-f 450 IE/0,75 ml pulver ska inte blandas med GONAL-f från andra behållare i samma injektionsflaska eller spruta.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje injektionsflaska innehåller 600 IE follitropin alfa.
- Efter beredning innehåller 0,75 ml lösning 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa, vilket innebär att varje ml lösning innehåller 600 IE (44 mikrogram).
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering.
- Vätskan innehåller vatten för injektionsvätskor och bensylalkohol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
- Pulvret är en vit kaka i en flerdosinjektionsflaska av glas.
- Vätskan är en klar, färglös vätska i en förfylld spruta innehållande 1 ml.
- GONAL-f levereras i förpackningar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 förfylld spruta med vätska samt 6 engångssprutor för administrering, graderade i internationella enheter (IE FSH).

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

HUR DU BEREDER OCH ANVÄNDER GONAL-f PULVER OCH VÄTSKA

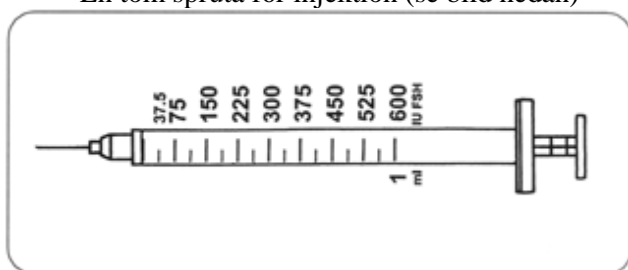
- Detta avsnitt talar om för dig hur du bereder och använder GONAL-f pulver och vätska.
- Innan du börjar beredningen, läs först igenom dessa instruktioner helt.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.

1. Tvätta händerna och leta upp en ren yta

- Det är viktigt att händerna och de redskap du använder är så rena som möjligt.
- Ett bra ställe är ett rent bord eller en ren köksbänk.

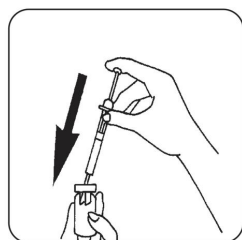
2. Samla ihop allt du behöver och lägg ut det:

- 2 spritsuddar
- Den förfyllda sprutan innehållande vätskan (den klara vätskan)
- Injektionsflaskan innehållande GONAL-f (det vita pulvret)
- En tom spruta för injektion (se bild nedan)



3. Beredning av lösningen

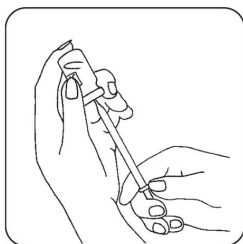
- Tag av skyddslocket på injektionsflaskan med pulver och den förfyllda sprutan.
- Tag den förfyllda sprutan, stick ner nålen i injektionsflaskan med pulver och tillsätt vätskan långsamt i injektionsflaskan innehållande pulver.
- Tag bort sprutan från injektionsflaskan och kassera den (sätt på skyddslocket för att undvika skador).
- Injektionsflaskan innehåller flera GONAL-f-doser. Du måste spara den flera dagar och endast dra upp den ordinerade dosen varje dag.



4. Göra i ordning sprutan för injektion

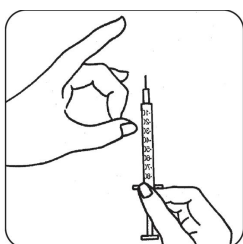
- Roter försiktigt injektionsflaskan med GONAL-f som beretts i steg 3. Skaka inte. Kontrollera att lösningen är klar och inte innehåller några partiklar.
- Tag sprutan för injektion och fyll den med luft genom att dra ut kolven till rätt dos i internationella enheter (IE FSH).
- Stick in nålen i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ner. Injicera luften i injektionsflaskan.

- Dra upp den föreskrivna dosen GONAL-f i sprutan för administrering genom att dra ut kolven tills den når rätt dos i IE FSH.



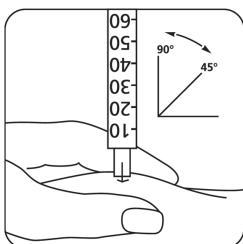
5. Avlägsna eventuella luftbubblor

- Om du ser luftbubblor i sprutan, håll då sprutan med nålen pekande uppåt och knacka försiktigt på sprutan tills all luft samlas i toppen. Skjut upp kolven tills luftbubblorna har försvunnit.



6. Injicera dosen

- Injicera omedelbart lösningen: Din läkare eller sköterska har redan berättat för dig var du ska injicera (t.ex. magen, framsidan av låret). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.
- Tvätta det valda hudområdet med en spritsudd med en cirkulär rörelse.
- Nyp ihop huden och stick in nålen i 45° till 90° vinkel med en snabb rörelse.
- Injicera under huden genom att försiktigt trycka på kolven som du har lärt dig. Injicera inte direkt i en ven. Använd den tid du behöver för att injicera *all* lösning.
- Dra därefter ut nålen och tvätta huden med en cirkulär rörelse med en spritsudd.



7. Efter injektionen

- När du har avslutat injektionen, kassera då de använda sprutorna i den avfallsbehållare som har tillhandahållits.
- Förvara injektionsflaskan av glas med den beredda lösningen på ett säkert ställe. Du kan behöva den igen. Den beredda lösningen ska endast användas av dig och får inte ges till andra patienter.
- För ytterligare injektioner av den beredda GONAL-f-lösningen, upprepa steg 4–7.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 150 IE/0,24 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bruksanvisning

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till äggladare" eller "zygotöverföring till äggladare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Den förfyllda injektionspennan kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder GONAL-f förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ ”Bruksanvisning”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullens, kassetts, etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan produkten förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste kastas om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Skriv första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan med GONAL-f. För detta ändamål medföljer en klisterlapp i ”Bruksanvisning”.

- Efter öppnande ska injektionspennan förvaras mellan 2 °C och 25 °C i högst 28 dagar.
- Använd inte läkemedel som finns kvar i den förfyllda injektionspennan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje förfylld injektionspenna med flerdoscyylinderampull, kassett, innehåller 150 IE (11 mikrogram) follitropin alfa i 0,24 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
- Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 4 engångsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-f FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA 150 IE/0,24 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Follitropin alfa

Innehållsförteckning

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna

Steg 1 Samla ihop det du behöver

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

Steg 3 Ansluta nålen

Steg 4 Ställa in dosen

Steg 5 Injicera dosen

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

Steg 7 Efter injektionen

Steg 8 Förvara GONAL-f förfylld injektionspenna

Behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

- Läs bruksanvisningen och bipacksedeln innan du använder GONAL-f förfylld injektionspenna.
- Följ alltid alla anvisningar i denna bruksanvisning och den utbildning du har fått av hälso- och sjukvårdspersonalen eftersom de kan skilja sig från dina tidigare erfarenheter. Denna information gör det också möjligt att förhindra felaktig behandling eller infektion på grund av skador orsakade av nålstick eller trasigt glas.
- GONAL-f förfylld injektionspenna är endast avsedd för subkutan injektion.
- Använd endast GONAL-f förfylld injektionspenna om hälso- och sjukvårdspersonalen har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många GONAL-f förfyllda injektionspennor du behöver för att slutföra behandlingen.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.
- Siffrorna i **doseringsfönstret** anger internationella enheter, eller IE, och visar dosen follitropin alfa. Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många IE follitropin alfa du ska injicera varje dag.
- De siffror som visas i **doseringsfönstret** hjälper dig att:

- a. Ställa in ordinerad dos (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekräfta att du har gett en fullständig injektion (figur 2).



Fig. 2

- c. Läs av kvarvarande dos som ska injiceras med en andra injektionspenna (figur 3).



Fig. 3

- Ta bort nålen från injektionspennan omedelbart efter varje injektion.

Återanvänd **inte** nålar.

Dela **inte** injektionspennan och/eller nålarna med någon annan.

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

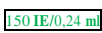

På sista sidan finns en behandlingsdagbok. Använd behandlingsdagboken för att anteckna injicerad mängd.

Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

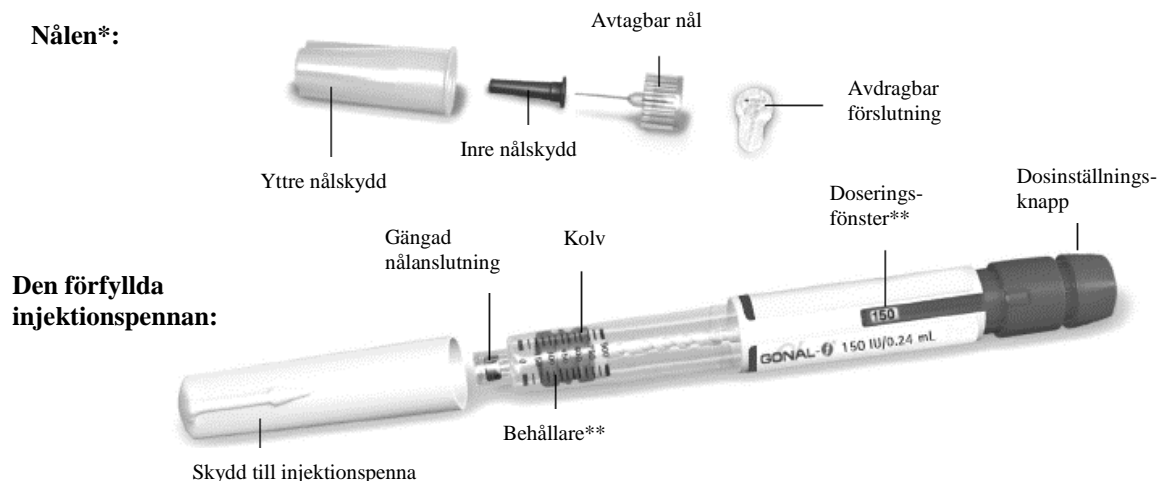
- Anteckna behandlingsdag (kolumn 1), datum (kolumn 2), tid för injektionen (kolumn 3) och injektionspennans volym (kolumn 4).
- Anteckna din ordinerade dos (kolumn 5).
- Kontrollera att du ställer in rätt dos före injektionen (kolumn 6).
- Efter injektionen ska du läsa av den siffra som visas i **doseringsfönstret**.
- Kontrollera att du har fått en fullständig injektion (kolumn 7) eller anteckna den siffra som visas i **doseringsfönstret** om den inte är "0" (kolumn 8).
- Vid behov ska du ge dig själv en injektion med en andra injektionspenna. Ställ in den kvarvarande dos som är angiven i avsnittet "Mängd som ska ställas in för en andra injektion" (kolumn 8).
- Anteckna kvarvarande dos i avsnittet "Mängd att injicera" (kolumn 6) på nästa rad.

Om du använder behandlingsdagboken för att anteckna daglig(a) injektion(er) kan du varje dag kontrollera att du har fått den fullständiga ordinerade dosen.

Ett exempel på en behandlingsdagbok:

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid- punkt	4 Injektionspenna volym 	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster		
					Mängd att injicera	Mängd som ska ställas in för en andra injektion 	
#1	10/06	07:00	150 IE	100	100	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
#2	11/06	07:00	150 IE	100	100	<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input checked="" type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängd <u>50</u> med ny injektionspenna
#2	11/06/	07:00	150 IE	N/A	<u>50</u>	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängd med ny injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna



* Endast för illustrationsändamål.

** Siffrorna i **doseringsfönstret** och behållaren anger antalet internationella enheter (IE) av läkemedlet.

Steg 1 Samla ihop det du behöver

1.1 Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter så att läkemedlet antar rumstemperatur före injektionen.

Använd **inte** mikrovågsugn eller annan uppvärmningsmetod för att värma upp injektionspennan.

1.2 Gör i ordning en ren och plan yta, t.ex. ett bord eller en bänk, på en plats med bra belysning.

1.3 Du behöver också (ingår inte i förpackningen):

- Sprintsuddar och behållare för vassa föremål (figur 4).

1.4 Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noga (figur 5).

1.5 Använd händerna till att ta ut GONAL-f förfylld injektionspenna ur förpackningen.

Använd **inte** några verktyg, eftersom det kan skada injektionspennan.

1.6 Kontrollera att det står GONAL-f på injektionspennan.

1.7 Kontrollera utgångsdatumet på injektionspennans etikett (figur 6).

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om utgångsdatumet har passerats eller om det inte står GONAL-f på injektionspennan.



Fig. 4



Fig. 5

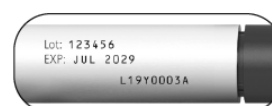


Fig. 6

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

- 2.1 Dra av skyddet till injektionspennan (figur 7).
- 2.2 Kontrollera att läkemedlet är klart, färglöst och inte innehåller partiklar.

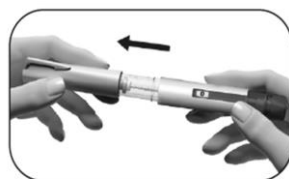


Fig. 7

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om läkemedlet är missfärgat eller grumligt, eftersom detta kan orsaka infektion.

- 2.3 Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 8).

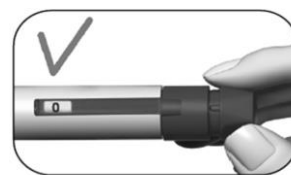


Fig. 8

Välja injektionsställe:

- 2.4 Hälso- och sjukvårdspersonalen ska ha visat dig de injektionsställen som du ska använda på magen (figur 9). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.

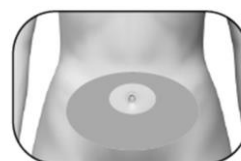


Fig. 9

- 2.5 Tvätta huden vid injektionsstället med en spritsudd. Vidrör **inte** och täck **inte** över den rengjorda huden.

Steg 3 Ansluta nålen

Viktigt: Se alltid till att använda en ny nål till varje injektion. Återanvändning av nålar kan orsaka infektion.

- 3.1 Ta fram en ny nål – använd bara de medföljande engångsnålarna.
- 3.2 Kontrollera att det yttre nålskyddet inte är skadat.
- 3.3 Håll stadigt i det yttre nålskyddet.
- 3.4 Kontrollera att den avdragbara förseglingen på det yttre nålskyddet inte är skadad eller sitter löst, och att utgångsdatumet inte har passerats (figur 10).
- 3.5 Ta av den avdragbara förseglingen (figur 11).



Fig. 10

Använd **inte** nålen om den är skadad, utgångsdatumet har passerats eller om det yttre nålskyddet eller den avdragbara förseglingen är skadat/skadad eller sitter löst. Användning av utgångna nålar eller nålar med skadad avdragbar försegling eller skadat yttre nålskydd kan leda till infektion. Kasta den i en behållare för vassa föremål och ta fram en ny nål.



Fig. 11

3.6 Skruva fast det yttre nålskyddet på den gängade spetsen på GONAL-f förfyllda injektionspenna tills du känner ett lätt motstånd (figur 12).

Dra **inte** åt nålen för hårt. Nålen kan vara svår att ta bort efter injektionen.

3.7 Ta bort det yttre nålskyddet genom att dra i det försiktigt (figur 13).

3.8 Lägg det åt sidan för senare användning (figur 14).

Kasta **inte** det yttre nålskyddet eftersom det kommer att förhindra nålsticksskada och infektion när nålen tas bort från den förfyllda injektionspennan.

3.9 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med nålen pekande uppåt (figur 15).

3.10 Ta försiktigt bort det gröna inre skyddet och kasta det (figur 16).

Sätt **inte** tillbaka det gröna inre skyddet på nålen eftersom det kan leda till nålsticksskada och infektion.

3.11 Titta noga på nålspetsen efter en lite droppe/små droppar vätska.



Fig. 12

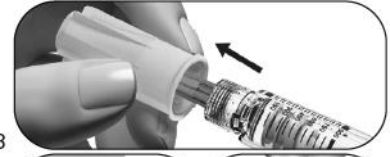


Fig. 13

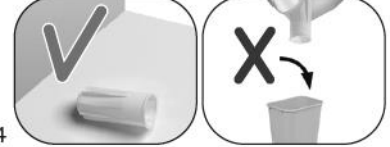


Fig. 14

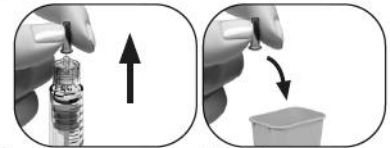


Fig. 15

Fig. 16

Om du	Så
Använder en ny injektionspenna	Titta efter en droppe vätska på nålens spets (figur 17). <ul style="list-style-type: none"> Om du ser en liten droppe vätska, gå vidare till avsnitt 4: Ställa in dosen. Om du inte ser en liten droppe vid eller nära nålspetsen, måste du följa stegen på nästa sida för att ta bort luft ur systemet.
Åter-använder en injektionspenna	Behöver du INTE titta efter en droppe vätska. Gå direkt till steg 4 Ställa in dosen.

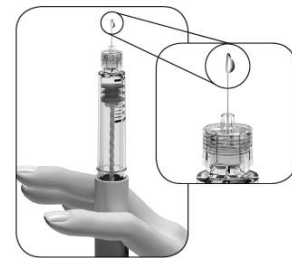


Fig. 17

Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära spetsen första gången du använder en ny injektionspenna:

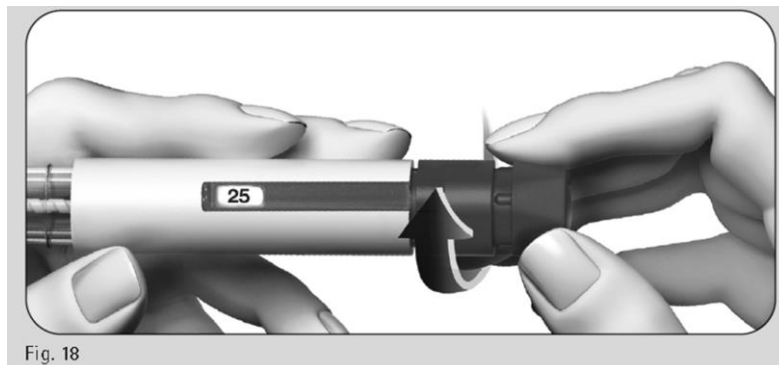
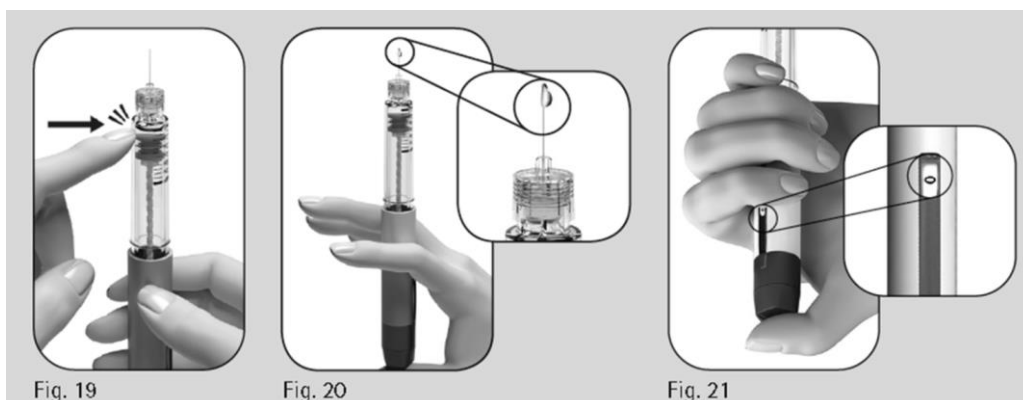


Fig. 18

1. Vrid försiktigt dosinställningsknappen framåt tills det **står "25"** i **doseringsfönstret** (figur 18).
 - Du kan vrida dosinställningsknappen bakåt om du vrider den förbi "25".



2. Håll injektionspennan med nålen pekande uppåt.
3. Knacka försiktigt på behållaren (figur 19).
4. Tryck in dosinställningsknappen **så långt det går**. En liten droppe vätska syns på nålspetsen (figur 20).
5. Kontrollera att det står "0" i **doseringsfönstret** (figur 21).
6. Gå vidare till **steg 4 Ställa in dosen**.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du inte ser en liten droppe vätska.

Steg 4. Ställ in dosen

Obs! GONAL-f injektionspenna innehåller 150 IE follitropin alfa. Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 150 IE är 150 IE. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

- 4.1 Vrid dosinställningsknappen tills din dos visas i doseringsfönstret.
 - Exempel: Om din dos är "150" IE, kontrollera att "150" visas i doseringsfönstret (figur 22). Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

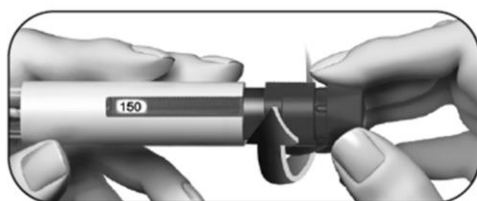


Fig. 22

- Vrid dosinställningsknappen **framåt** för att öka (figur 22).

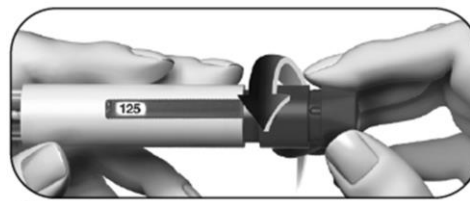


Fig. 23

- Du kan vrida dosinställningsknappen **bakåt** om du vrider förbi din ordinerade dos (figur 23).

- 4.2. Kontrollera att din **fullständiga ordinerade dos** visas i **doseringsfönstret** innan du går vidare till nästa steg.

Steg 5 Injicera dosen

Viktigt: Injicera dosen såsom hälso- och sjukvårdspersonalen har visat dig.

5.1 Tryck långsamt in hela nålen i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Placera tummen mitt på dosinställningsknappen. **Tryck ned dosknappen så långt det går** och håll ned den för att avsluta den fullständiga injektionen (figur 25).

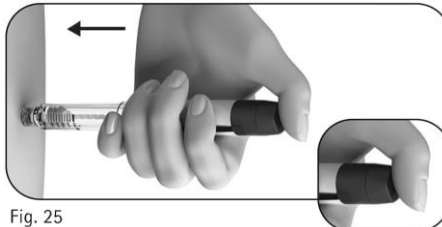


Fig. 25

Obs! Ju större dosen är, desto längre tid tar injektionen.

5.3 Håll ned dosknappen minst 5 sekunder innan du drar ut nålen ur huden (figur 26).

- Den dossifra som visas i **doseringsfönstret** återgår till "0".
- Efter att det har gått minst 5 sekunder, dra ut nålen ur huden **samtidigt som du håller ned dosinställningsknappen** (figur 27).
- Släpp dosinställningsknappen när du har dragit ut nålen ur huden.

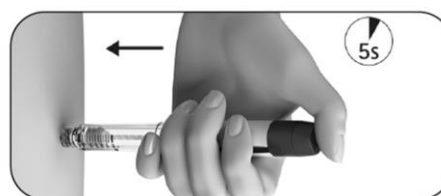


Fig. 26

Släpp **inte** dosinställningsknappen förrän du har dragit ut nålen ur huden.

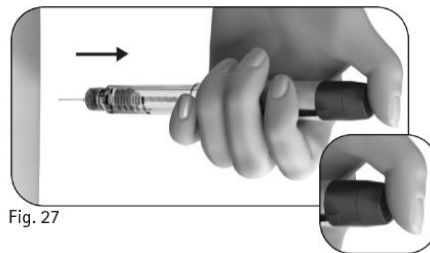


Fig. 27

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

6.1 Placera det yttre nålskyddet på en plan yta.

6.2 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med en hand och för in nålen i det yttre nålskyddet (figur 28).

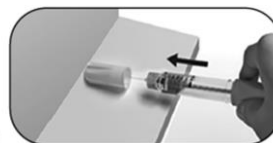


Fig. 28

6.3 Fortsätt genom att trycka nålen med nålskyddet mot en fast yta tills du hör ett klickljud ("click") (figur 29).



Fig. 29

6.4 Ta tag i det yttre nålskyddet och skruva loss nålen genom att vrida den i motsatt riktning (figur 30).



Fig. 30

6.5 Kasta den använda nålen på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (figur 31). Hantera nålen försiktigt för att förhindra att du skadas av nålen.



Fig. 31

Återanvänd och dela **inte** en använd nål.

Steg 7 Efter injektionen

7.1 Kontrollera att du har givit en fullständig injektion:

- Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 32).

Om "0" visas i doseringsfönstret har du givit den fullständiga dosen.

Om en siffra som är **högre än "0"** visas i doseringsfönstret är GONAL-f förfylld injektionspenna tom. Du har inte fått den fullständiga ordinerade dosen och måste utföra steg 7.2 nedan.



Fig. 32

7.2 Avsluta en delinjektion (bara vid behov):

- Den mängd som saknas och som du måste injicera **med en ny injektionspenna** visas i **doseringsfönstret**. I exemplet är den mängd som saknas "50" IE (figur 33).

Upprepa steg 1 till och med 8 för att slutföra dosen med en andra injektionspenna.



Fig. 33

Steg 8 Förvara GONAL-f förfyllda injektionspenna

8.1 Sätt tillbaka skyddet på injektionspennan för att undvika infektion (figur 34).

8.2 Förvara injektionspennan med locket på, på ett säkert ställe och i enlighet med anvisningarna i bipacksedeln.

8.3 När pennan är tom, fråga hälso- och sjukvårdspersonal hur du kastar den.

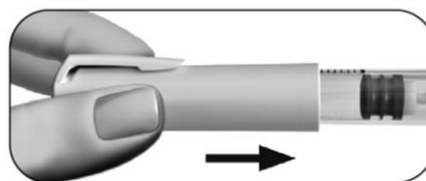


Fig. 34

Förvara **inte** injektionspennan med nålen ansluten eftersom det kan orsaka infektion.

Återanvänd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du har frågor.

Behandlingsdagbok för GONAL-f förfylld injektionspenna

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid	4 Injektionspenna volym 150 IE/0,24 ml	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster	
					6 Mängd att injicera	8 Mängd som ska ställas in för en andra injektion
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	150 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Denna bruksanvisning ändrades senast: {MM/ÅÅÅÅ}.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 300 IE/0,48 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bruksanvisning

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till äggladare" eller "zygotöverföring till äggladare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Den förfyllda injektionspennan kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder GONAL-f förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ ”Bruksanvisning”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullens, kassetts, etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan produkten förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste kastas om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Skriv första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan med GONAL-f. För detta ändamål medföljer en klisterlapp i ”Bruksanvisning”.

- Efter öppnande ska injektionspennan förvaras mellan 2 °C och 25 °C i högst 28 dagar.
 - Använd inte läkemedel som finns kvar i den förfyllda injektionspennan efter 28 dagar.
- När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje förfylld injektionspenna med flerdoscyylinderampull, kassett, innehåller 300 IE (22 mikrogram) follitropin alfa i 0,48 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
- Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 8 engångsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-f FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA 300 IE/0,48 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Follitropin alfa

Innehållsförteckning

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna

Steg 1 Samla ihop det du behöver

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

Steg 3 Ansluta nålen

Steg 4 Ställa in dosen

Steg 5 Injicera dosen

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

Steg 7 Efter injektionen

Steg 8 Förvara GONAL-f förfylld injektionspenna

Behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

- Läs bruksanvisningen och bipacksedeln innan du använder GONAL-f förfylld injektionspenna.
- Följ alltid alla anvisningar i denna bruksanvisning och den utbildning du har fått av hälso- och sjukvårdspersonalen eftersom de kan skilja sig från dina tidigare erfarenheter. Denna information gör det också möjligt att förhindra felaktig behandling eller infektion på grund av skador orsakade av nålstick eller trasigt glas.
- GONAL-f förfylld injektionspenna är endast avsedd för subkutan injektion.
- Använd endast GONAL-f förfylld injektionspenna om hälso- och sjukvårdspersonalen har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många GONAL-f förfyllda injektionspennor du behöver för att slutföra behandlingen.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.
- Siffrorna i **doseringsfönstret** anger internationella enheter, eller IE, och visar dosen follitropin alfa. Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många IE follitropin alfa du ska injicera varje dag.
- De siffror som visas i **doseringsfönstret** hjälper dig att:

- a. Ställa in ordinerad dos (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekräfta att du har gett en fullständig injektion (figur 2).



Fig. 2

- c. Läs av kvarvarande dos som ska injiceras med en andra injektionspenna (figur 3).



Fig. 3

- Ta bort nålen från injektionspennan omedelbart efter varje injektion.

Återanvänd **inte** nålar.

Dela **inte** injektionspennan och/eller nålarna med någon annan.

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

På sista sidan finns en behandlingsdagbok. Använd behandlingsdagboken för att anteckna injicerad mängd.

Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

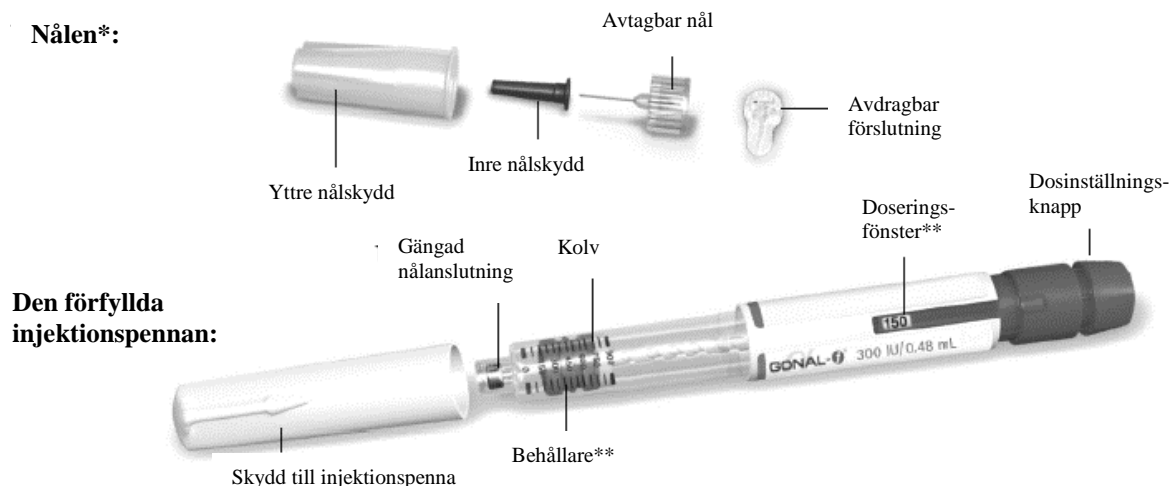
- Anteckna behandlingsdag (kolumn 1), datum (kolumn 2), tid för injektionen (kolumn 3) och injektionspennans volym (kolumn 4).
- Anteckna din ordinerade dos (kolumn 5).
- Kontrollera att du ställer in rätt dos före injektionen (kolumn 6).
- Efter injektionen ska du läsa av den siffra som visas i **doseringsfönstret**.
- Kontrollera att du har fått en fullständig injektion (kolumn 7) eller anteckna den siffra som visas i **doseringsfönstret** om den inte är "0" (kolumn 8).
- Vid behov ska du ge dig själv en injektion med en andra injektionspenna. Ställ in den kvarvarande dos som är angiven i avsnittet "Mängd som ska ställas in för en andra injektion" (kolumn 8).
- Anteckna kvarvarande dos i avsnittet "Mängd att injicera" (kolumn 6) på nästa rad.

Om du använder behandlingsdagboken för att anteckna daglig(a) injektion(er) kan du varje dag kontrollera att du har fått den fullständiga ordinerade dosen.

Ett exempel på en behandlingsdagbok:

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid- punkt	4 injektionspenna volym <small>300 IE/0,48 ml</small>	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster		
					Mängd att injicera	Mängd som ska ställas in för en andra injektion	
1	10/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
2	11/06	07:00	300 IE	125	125	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
3	12/06/	07:00	300 IE	125	125	<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input checked="" type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängd 75 .med ny injektionspenna
3	12/06	07:00	300 IE	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna



* Endast för illustrationsändamål.

** Siffrorna i doseringsfönstret och behållaren anger antalet internationella enheter (IE) av läkemedlet.

Steg 1 Samla ihop det du behöver

- 1.1 Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter så att läkemedlet antar rumstemperatur före injektionen.
Använd **inte** mikrovågsugn eller annan uppvärmningsmetod för att värma upp injektionspennan.
 - 1.2 Gör i ordning en ren och plan yta, t.ex. ett bord eller en bänk, på en plats med bra belysning.
 - 1.3 Du behöver också (ingår inte i förpackningen):
 - Sprintsuddar och behållare för vassa föremål (figur 4).
 - 1.4 Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noga (figur 5).
 - 1.5 Använd händerna till att ta ut GONAL-f förfylld injektionspenna ur förpackningen.
- Använd **inte** några verktyg, eftersom det kan skada injektionspennan.
- 1.6 Kontrollera att det står GONAL-f på injektionspennan.
 - 1.7 Kontrollera utgångsdatumet på injektionspennans etikett (figur 6).
- Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om utgångsdatumet har passerats eller om det inte står GONAL-f på injektionspennan.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

- 2.1 Dra av skyddet till injektionspennan (figur 7).
- 2.2 Kontrollera att läkemedlet är klart, färglöst och inte innehåller partiklar.

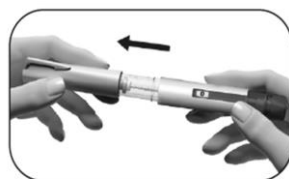


Fig. 7

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om läkemedlet är missfärgat eller grumligt, eftersom detta kan orsaka infektion.

- 2.3 Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 8).



Fig. 8

Välja injektionsställe:

- 2.4 Hälso- och sjukvårdspersonalen ska ha visat dig de injektionsställen som du ska använda på magen (figur 9). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.

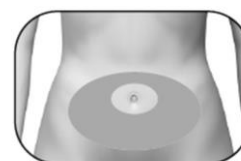


Fig. 9

- 2.5 Tvätta huden vid injektionsstället med en spritsudd. Vidrör **inte** och täck **inte** över den rengjorda huden.

Steg 3 Ansluta nålen

Viktigt: Se alltid till att använda en ny nål till varje injektion. Återanvändning av nålar kan orsaka infektion.

- 3.1 Ta fram en ny nål – använd bara de medföljande engångsnålarna.
- 3.2 Kontrollera att det yttre nålskyddet inte är skadat.
- 3.3 Håll stadigt i det yttre nålskyddet.
- 3.4 Kontrollera att den avdragbara förseglingen på det yttre nålskyddet inte är skadad eller sitter löst, och att utgångsdatumet inte har passerats (figur 10).
- 3.5 Ta av den avdragbara förseglingen (figur 11).



Fig. 10



Fig. 11

Använd **inte** nålen om den är skadad, utgångsdatumet har passerats eller om det yttre nålskyddet eller den avdragbara förseglingen är skadat/skadad eller sitter löst. Användning av utgångna nålar eller nålar med skadad avdragbar försegling eller skadat yttre nålskydd kan leda till infektion. Kasta den i en behållare för vassa föremål och ta fram en ny nål.

3.6 Skruva fast det yttre nålskyddet på den gängade spetsen på GONAL-f förfyllda injektionspenna tills du känner ett lätt motstånd (figur 12).

Dra **inte** åt nålen för hårt. Nålen kan vara svår att ta bort efter injektionen.

3.7 Ta bort det yttre nålskyddet genom att dra i det försiktigt (figur 13).

3.8 Lägg det åt sidan för senare användning (figur 14).

Kasta **inte** det yttre nålskyddet eftersom det kommer att förhindra nålsticksskada och infektion när nålen tas bort från den förfyllda injektionspennan.

3.9 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med nålen pekande uppåt (figur 15).

3.10 Ta försiktigt bort det gröna inre skyddet och kasta det (figur 16).

Sätt **inte** tillbaka det gröna inre skyddet på nålen eftersom det kan leda till nålsticksskada och infektion.

3.11 Titta noga på nålspetsen efter en lite droppe/små droppar vätska.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15

Fig. 16

Om du	Så
Använder en ny injektionspenna	Titta efter en droppe vätska på nålens spets (figur 17). <ul style="list-style-type: none"> Om du ser en liten droppe vätska, gå vidare till avsnitt 4: Ställa in dosen. Om du inte ser en liten droppe vid eller nära nålspetsen, måste du följa stegen på nästa sida för att ta bort luft ur systemet.
Åter-använder en injektionspenna	Behöver du INTE titta efter en droppe vätska. Gå direkt till steg 4 Ställa in dosen.

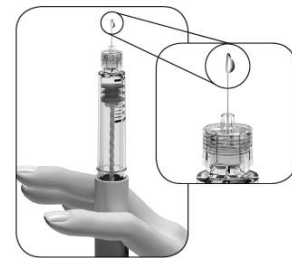


Fig. 17

Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära spetsen första gången du använder en ny injektionspenna:

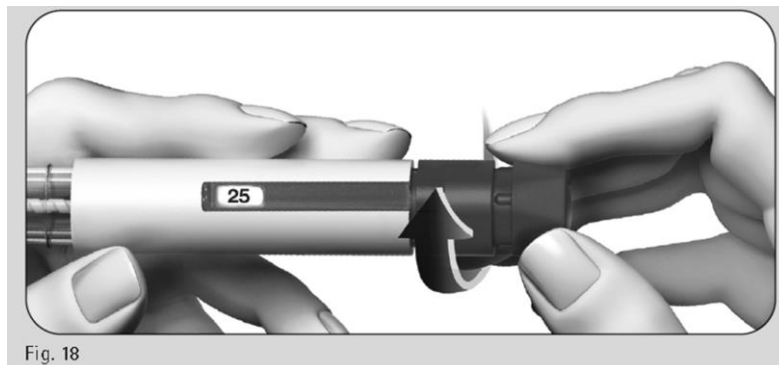
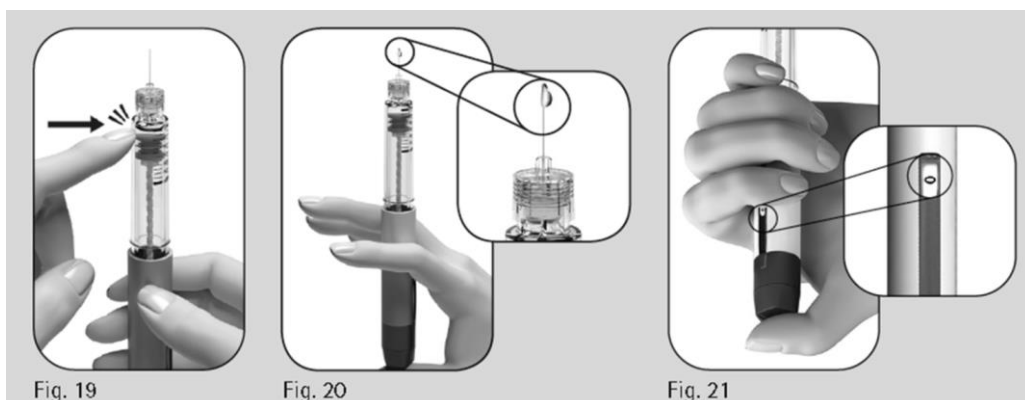


Fig. 18

1. Vrid försiktigt dosinställningsknappen framåt tills det **står "25"** i **doseringsfönstret** (figur 18).
 - Du kan vrida dosinställningsknappen bakåt om du vrider den förbi "25".



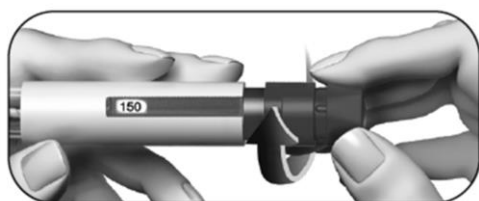
2. Håll injektionspennan med nålen pekande uppåt.
3. Knacka försiktigt på behållaren (figur 19).
4. Tryck in dosinställningsknappen **så långt det går**. En liten droppe vätska syns på nålspetsen (figur 20).
5. Kontrollera att det står "0" i **doseringsfönstret** (figur 21).
6. Gå vidare till **steg 4 Ställa in dosen**.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du inte ser en liten droppe vätska.

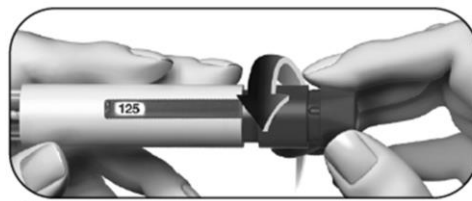
Steg 4. Ställ in dosen

Obs! GONAL-f injektionspenna innehåller 300 IE follitropin alfa. Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 300 IE är 300 IE. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

- 4.1 Vrid dosinställningsknappen tills din dos visas i doseringsfönstret.
 - Exempel: Om din dos är "150" IE, kontrollera att "150" visas i doseringsfönstret (figur 22). Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.



- Fig. 22
- Vrid dosinställningsknappen **framåt** för att öka (figur 22).



- Fig. 23
- Du kan vrida dosinställningsknappen **bakåt** om du vrider förbi din ordinerade dos (figur 23).

- 4.2. Kontrollera att din **fullständiga ordinerade dos** visas i **doseringsfönstret** innan du går vidare till nästa steg.

Steg 5 Injicera dosen

Viktigt: Injicera dosen såsom hälso- och sjukvårdspersonalen har visat dig.

5.1 Tryck långsamt in hela nålen i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Placera tummen mitt på dosinställningsknappen. **Tryck ned dosknappen så långt det går** och håll ned den för att avsluta den fullständiga injektionen (figur 25).

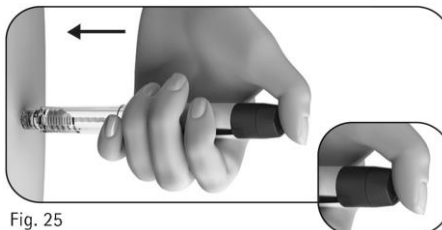


Fig. 25

Obs! Ju större dosen är, desto längre tid tar injektionen.

5.3 Håll ned dosknappen minst 5 sekunder innan du drar ut nålen ur huden (figur 26).

- Den dossiffran som visas i **doseringsfönstret** återgår till "0".
- Efter att det har gått minst 5 sekunder, dra ut nålen ur huden **samtidigt som du håller ned dosinställningsknappen** (figur 27).
- Släpp dosinställningsknappen när du har dragit ut nålen ur huden.

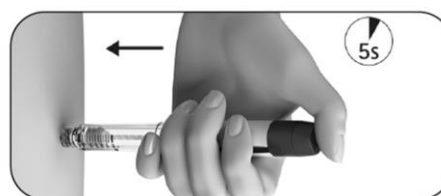


Fig. 26

Släpp **inte** dosinställningsknappen förrän du har dragit ut nålen ur huden.

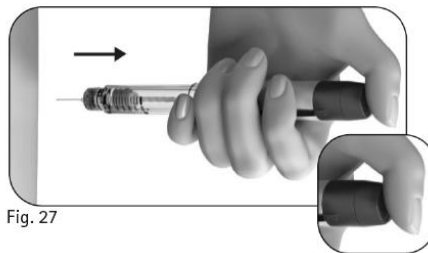


Fig. 27

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

6.1 Placera det yttre nålskyddet på en plan yta.

6.2 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med en hand och för in nålen i det yttre nålskyddet (figur 28).

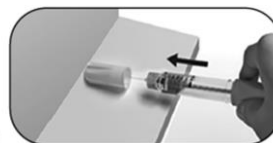


Fig. 28

6.3 Fortsätt genom att trycka nålen med nålskyddet mot en fast yta tills du hör ett klickljud ("click") (figur 29).



Fig. 29

6.4 Ta tag i det yttre nålskyddet och skruva loss nålen genom att vrida den i motsatt riktning (figur 30).



Fig. 30

6.5 Kasta den använda nålen på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (figur 31). Hantera nålen försiktigt för att förhindra att du skadas av nålen.



Fig. 31

Återanvänd och dela **inte** en använd nål.

Steg 7 Efter injektionen

7.1 Kontrollera att du har givit en fullständig injektion:

- Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 32).

Om "0" visas i doseringsfönstret har du givit den fullständiga dosen.

Om en siffra som är **högre än "0"** visas i doseringsfönstret är GONAL-f förfylld injektionspenna tom. Du har inte fått den fullständiga ordinerade dosen och måste utföra steg 7.2 nedan.



Fig. 32

7.2 Avsluta en delinjektion (bara vid behov):

- Den mängd som saknas och som du måste injicera **med en ny injektionspenna** visas i **doseringsfönstret**. I exemplet är den mängd som saknas "50" IE (figur 33).

Upprepa steg 1 till och med 8 för att slutföra dosen med en andra injektionspenna.



Fig. 33

Steg 8 Förvara GONAL-f förfyllda injektionspenna

8.1 Sätt tillbaka skyddet på injektionspennan för att undvika infektion (figur 34).

8.2 Förvara injektionspennan med locket på, på ett säkert ställe och i enlighet med anvisningarna i bipacksedeln.

8.3 När pennan är tom, fråga hälso- och sjukvårdspersonal hur du kastar den.

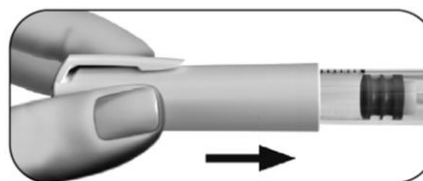


Fig. 34

Förvara **inte** injektionspennan med nålen ansluten eftersom det kan orsaka infektion.

Återanvänd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du har frågor.

Behandlingsdagbok för GONAL-f förfylld injektionspenna

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid	4 injektionspenna volym <u>300 IE/0,48 ml</u>	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster	
					6 Mängd att injicera	7 8 Mängd som ska ställas in för en andra injektion
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	300 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Denna bruksanvisning ändrades senast: {MM/ÅÅÅÅ}.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 450 IE/0,72 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bruksanvisning

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till äggladare" eller "zygotöverföring till äggladare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Den förfyllda injektionspennan kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder GONAL-f förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ ”Bruksanvisning”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är ökända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullens, kassetts, etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan produkten förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste kastas om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Skriv första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan med GONAL-f. För detta ändamål medföljer en klisterlapp i ”Bruksanvisning”.

- Efter öppnande ska injektionspennan förvaras mellan 2 °C och 25 °C i högst 28 dagar.
- Använd inte läkemedel som finns kvar i den förfyllda injektionspennan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje förfylld injektionspenna med flerdoscyylinderampull, kassett innehåller 450 IE (33 mikrogram) follitropin alfa i 0,72 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
- Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 12 engångsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-f FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA 450 IE/0,72 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Follitropin alfa

Innehållsförteckning

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna

Steg 1 Samla ihop det du behöver

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

Steg 3 Ansluta nålen

Steg 4 Ställa in dosen

Steg 5 Injicera dosen

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

Steg 7 Efter injektionen

Steg 8 Förvara GONAL-f förfylld injektionspenna

Behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

- Läs bruksanvisningen och bipacksedeln innan du använder GONAL-f förfylld injektionspenna.
- Följ alltid alla anvisningar i denna bruksanvisning och den utbildning du har fått av hälso- och sjukvårdspersonalen eftersom de kan skilja sig från dina tidigare erfarenheter. Denna information gör det också möjligt att förhindra felaktig behandling eller infektion på grund av skador orsakade av nålstick eller trasigt glas.
- GONAL-f förfylld injektionspenna är endast avsedd för subkutan injektion.
- Använd endast GONAL-f förfylld injektionspenna om hälso- och sjukvårdspersonalen har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många GONAL-f förfyllda injektionspennor du behöver för att slutföra behandlingen.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.
- Siffrorna i **doseringsfönstret** anger internationella enheter, eller IE, och visar dosen follitropin alfa. Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många IE follitropin alfa du ska injicera varje dag.
- De siffror som visas i **doseringsfönstret** hjälper dig att:

- a. Ställa in ordinerad dos (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekräfta att du har gett en fullständig injektion (figur 2).



Fig. 2

- c. Läs av kvarvarande dos som ska injiceras med en andra injektionspenna (figur 3).



Fig. 3

- Ta bort nålen från injektionspennan omedelbart efter varje injektion.

Återanvänd **inte** nålar.

Dela **inte** injektionspennan och/eller nålarna med någon annan.

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

På sista sidan finns en behandlingsdagbok. Använd behandlingsdagboken för att anteckna injicerad mängd.

Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

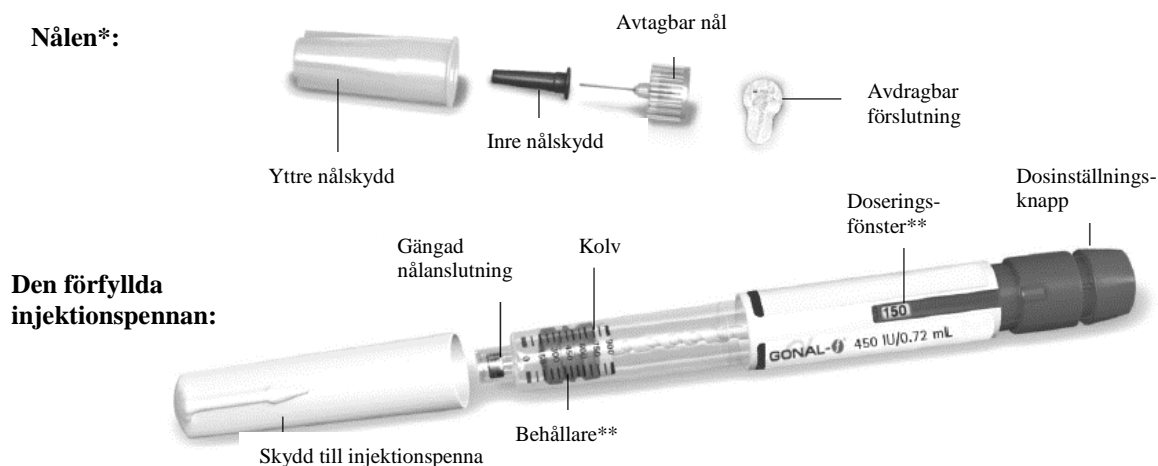
- Anteckna behandlingsdag (kolumn 1), datum (kolumn 2), tid för injektionen (kolumn 3) och injektionspennans volym (kolumn 4).
- Anteckna din ordinerade dos (kolumn 5).
- Kontrollera att du ställer in rätt dos före injektionen (kolumn 6).
- Efter injektionen ska du läsa av den siffra som visas i **doseringsfönstret**.
- Kontrollera att du har fått en fullständig injektion (kolumn 7) eller anteckna den siffra som visas i **doseringsfönstret** om den inte är "0" (kolumn 8).
- Vid behov ska du ge dig själv en injektion med en andra injektionspenna. Ställ in den kvarvarande dos som är angiven i avsnittet "Mängd som ska ställas in för en andra injektion" (kolumn 8).
- Anteckna kvarvarande dos i avsnittet "Mängd att injicera" (kolumn 6) på nästa rad.

Om du använder behandlingsdagboken för att anteckna daglig(a) injektion(er) kan du varje dag kontrollera att du har fått den fullständiga ordinerade dosen.

Ett exempel på en behandlingsdagbok:

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid- punkt	4 injektionspenna volym <small>450 IE/0.72 ml</small>	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster		
					Mängd att injicera	Mängd som ska ställas in för en andra injektion	
1	10/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
2	11/06	07:00	450 IE	175	175	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
3	12/06/	07:00	450 IE	175	175	<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input checked="" type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängd 75 ..med ny injektionspenna
3	12/06	07:00	450 IE	N/A	75	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna



* Endast för illustrationsändamål.

** Siffrorna i **doseringsfönstret** och behållaren anger antalet internationella enheter (IE) av läkemedlet.

Steg 1 Samla ihop det du behöver

1.1 Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter så att läkemedlet antar rumstemperatur före injektionen.

Använd **inte** mikrovågsugn eller annan uppvärmningsmetod för att värma upp injektionspennan.

1.2 Gör i ordning en ren och plan yta, t.ex. ett bord eller en bänk, på en plats med bra belysning.

1.3 Du behöver också (ingår inte i förpackningen):

- Sprintsuddar och behållare för vassa föremål (figur 4).

1.4 Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noga (figur 5).

1.5 Använd händerna till att ta ut GONAL-f förfylld injektionspenna ur förpackningen.

Använd **inte** några verktyg, eftersom det kan skada injektionspennan.

1.6 Kontrollera att det står GONAL-f på injektionspennan.

1.7 Kontrollera utgångsdatumet på injektionspennans etikett (figur 6).

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om utgångsdatumet har passerats eller om det inte står GONAL-f på injektionspennan.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

- 2.1 Dra av skyddet till injektionspennan (figur 7).
- 2.2 Kontrollera att läkemedlet är klart, färglöst och inte innehåller partiklar.

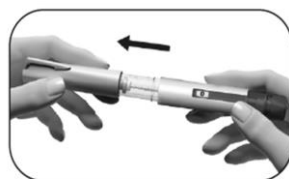


Fig. 7

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om läkemedlet är missfärgat eller grumligt, eftersom detta kan orsaka infektion.

- 2.3 Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 8).

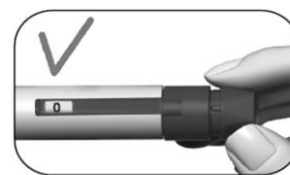


Fig. 8

Välja injektionsställe:

- 2.4 Hälso- och sjukvårdspersonalen ska ha visat dig de injektionsställen som du ska använda på magen (figur 9). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.

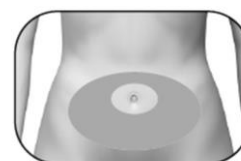


Fig. 9

- 2.5 Tvätta huden vid injektionsstället med en spritsudd. Vidrör **inte** och täck **inte** över den rengjorda huden.

Steg 3 Ansluta nålen

Viktigt: Se alltid till att använda en ny nål till varje injektion. Återanvändning av nålar kan orsaka infektion.

- 3.1 Ta fram en ny nål – använd bara de medföljande engångsnålarna.
- 3.2 Kontrollera att det yttre nålskyddet inte är skadat.
- 3.3 Håll stadigt i det yttre nålskyddet.
- 3.4 Kontrollera att den avdragbara förseglingen på det yttre nålskyddet inte är skadad eller sitter löst, och att utgångsdatumet inte har passerats (figur 10).
- 3.5 Ta av den avdragbara förseglingen (figur 11).



Fig. 10

Använd **inte** nålen om den är skadad, utgångsdatumet har passerats eller om det yttre nålskyddet eller den avdragbara förseglingen är skadat/skadad eller sitter löst. Användning av utgångna nålar eller nålar med skadad avdragbar försegling eller skadat yttre nålskydd kan leda till infektion. Kasta den i en behållare för vassa föremål och ta fram en ny nål.



Fig. 11

3.6 Skruva fast det yttre nålskyddet på den gängade spetsen på GONAL-f förfyllda injektionspenna tills du känner ett lätt motstånd (figur 12).

Dra **inte** åt nålen för hårt. Nålen kan vara svår att ta bort efter injektionen.

3.7 Ta bort det yttre nålskyddet genom att dra i det försiktigt (figur 13).

3.8 Lägg det åt sidan för senare användning (figur 14).

Kasta **inte** det yttre nålskyddet eftersom det kommer att förhindra nålsticksskada och infektion när nålen tas bort från den förfyllda injektionspennan.

3.9 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med nålen pekande uppåt (figur 15).

3.10 Ta försiktigt bort det gröna inre skyddet och kasta det (figur 16).

Sätt **inte** tillbaka det gröna inre skyddet på nålen eftersom det kan leda till nålsticksskada och infektion.

3.11 Titta noga på nålspetsen efter en lite droppe/små droppar vätska.



Fig. 12

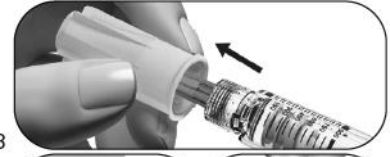


Fig. 13

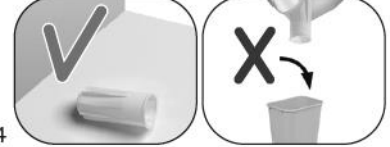


Fig. 14

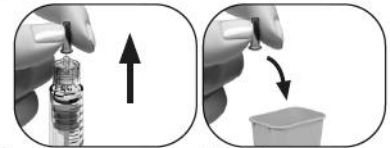


Fig. 15

Fig. 16

Om du	Så
Använder en ny injektionspenna	Titta efter en droppe vätska på nålens spets (figur 17). <ul style="list-style-type: none"> Om du ser en liten droppe vätska, gå vidare till avsnitt 4: Ställa in dosen. Om du inte ser en liten droppe vid eller nära nålspetsen, måste du följa stegen på nästa sida för att ta bort luft ur systemet.
Åter-använder en injektionspenna	Behöver du INTE titta efter en droppe vätska. Gå direkt till steg 4 Ställa in dosen.

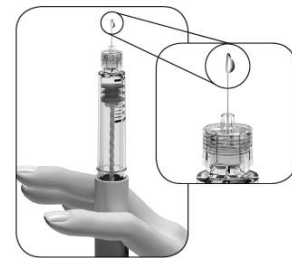


Fig. 17

Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära spetsen första gången du använder en ny injektionspenna:

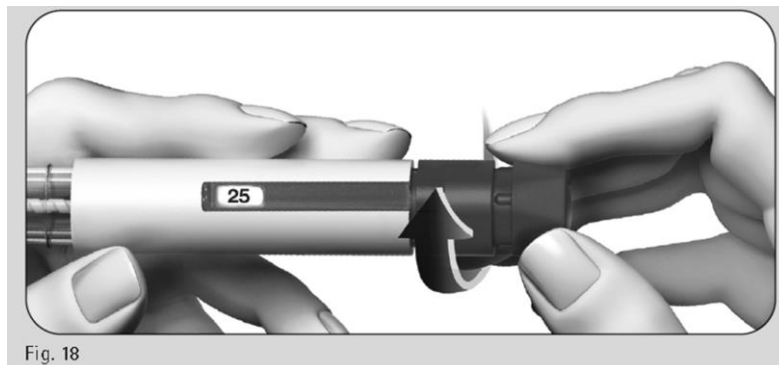
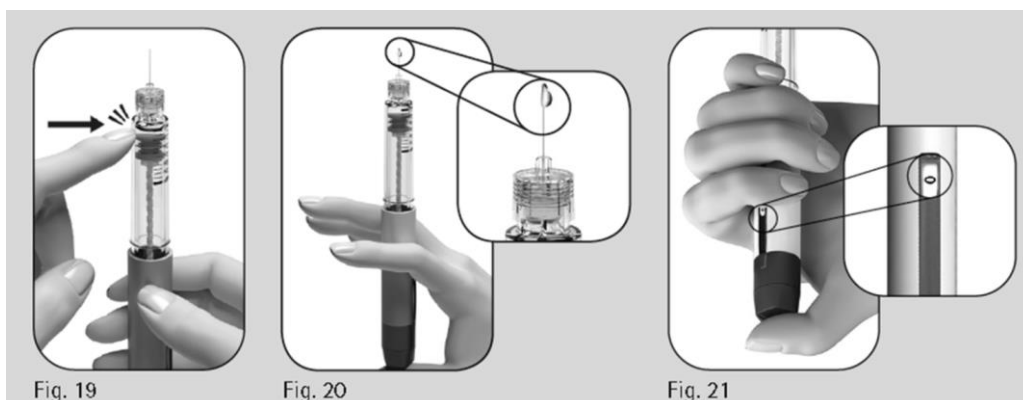


Fig. 18

1. Vrid försiktigt dosinställningsknappen framåt tills det **står "25"** i **doseringsfönstret** (figur 18).
 - Du kan vrida dosinställningsknappen bakåt om du vrider den förbi "25".



2. Håll injektionspennan med nålen pekande uppåt.
3. Knacka försiktigt på behållaren (figur 19).
4. Tryck in dosinställningsknappen **så långt det går**. En liten droppe vätska syns på nålspetsen (figur 20).
5. Kontrollera att det står "0" i **doseringsfönstret** (figur 21).
6. Gå vidare till **steg 4 Ställa in dosen**.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du inte ser en liten droppe vätska.

Steg 4. Ställ in dosen

Obs! GONAL-f injektionspenna innehåller 450 IE follitropin alfa. Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 450 IE är 450 IE. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

- 4.1 Vrid dosinställningsknappen tills din dos visas i doseringsfönstret.
 - Exempel: Om din dos är "150" IE, kontrollera att "150" visas i doseringsfönstret (figur 22). Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

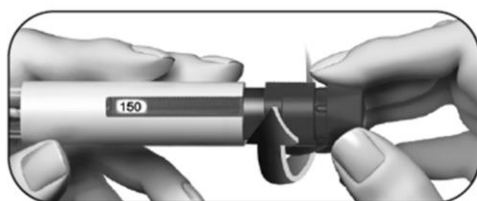


Fig. 22

- Vrid dosinställningsknappen **framåt** för att öka (figur 22).

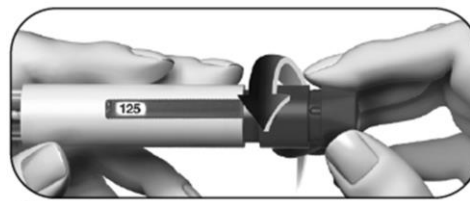


Fig. 23

- Du kan vrida dosinställningsknappen **bakåt** om du vrider förbi din ordinerade dos (figur 23).

- 4.2. Kontrollera att din **fullständiga ordinerade dos** visas i **doseringsfönstret** innan du går vidare till nästa steg.

Steg 5 Injicera dosen

Viktigt: Injicera dosen såsom hälso- och sjukvårdspersonalen har visat dig.

5.1 Tryck långsamt in hela nålen i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Placera tummen mitt på dosinställningsknappen. **Tryck ned dosknappen så långt det går** och håll ned den för att avsluta den fullständiga injektionen (figur 25).

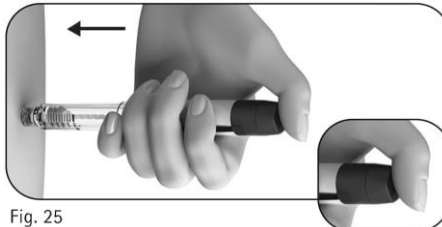


Fig. 25

5.3 Håll ned dosknappen minst 5 sekunder innan du drar ut nålen ur huden (figur 26).

- Den dossiffran som visas i **doseringsfönstret** återgår till "0".
- Efter att det har gått minst 5 sekunder, dra ut nålen ur huden **samtidigt som du håller ned dosinställningsknappen** (figur 27).
- Släpp dosinställningsknappen när du har dragit ut nålen ur huden.

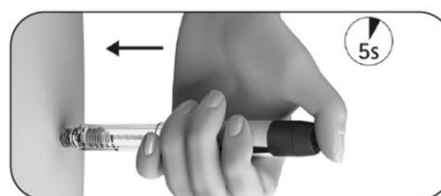


Fig. 26

Släpp **inte** dosinställningsknappen förrän du har dragit ut nålen ur huden.

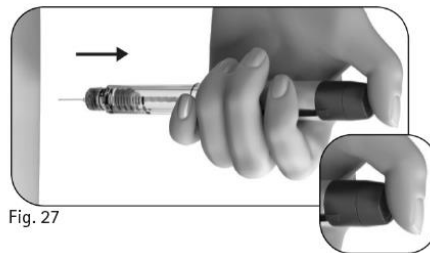


Fig. 27

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

6.1 Placera det yttre nålskyddet på en plan yta.

6.2 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med en hand och för in nålen i det yttre nålskyddet (figur 28).

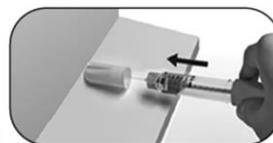


Fig. 28

6.3 Fortsätt genom att trycka nålen med nålskyddet mot en fast yta tills du hör ett klickljud ("click") (figur 29).



Fig. 29

6.4 Ta tag i det yttre nålskyddet och skruva loss nålen genom att vrida den i motsatt riktning (figur 30).



Fig. 30

6.5 Kasta den använda nålen på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (figur 31). Hantera nålen försiktigt för att förhindra att du skadas av nålen.



Fig. 31

Återanvänd och dela **inte** en använd nål.

Steg 7 Efter injektionen

7.1 Kontrollera att du har givit en fullständig injektion:

- Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 32).

Om "0" visas i doseringsfönstret har du givit den fullständiga dosen.

Om en siffra som är **högre än "0"** visas i doseringsfönstret är GONAL-f förfylld injektionspenna tom. Du har inte fått den fullständiga ordinerade dosen och måste utföra steg 7.2 nedan.



Fig. 32

7.2 Avsluta en delinjektion (bara vid behov):

- Den mängd som saknas och som du måste injicera **med en ny injektionspenna** visas i **doseringsfönstret**. I exemplet är den mängd som saknas "50" IE (figur 33).

Upprepa steg 1 till och med 8 för att slutföra dosen med en andra injektionspenna.



Fig. 33

Steg 8 Förvara GONAL-f förfyllda injektionspenna

8.1 Sätt tillbaka skyddet på injektionspennan för att undvika infektion (figur 34).

8.2 Förvara injektionspennan med locket på, på ett säkert ställe och i enlighet med anvisningarna i bipacksedeln.

8.3 När pennan är tom, fråga hälso- och sjukvårdspersonal hur du kastar den.

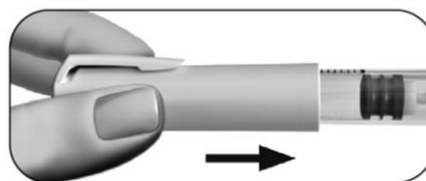


Fig. 34

Förvara **inte** injektionspennan med nålen ansluten eftersom det kan orsaka infektion.

Återanvänd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du har frågor.

Behandlingsdagbok för GONAL-f förfylld injektionspenna

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid	4 injektionspenna volym <u>450 IE/0,72 ml</u>	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster	
					6 Mängd att injicera	7 8 Mängd som ska ställas in för en andra injektion
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	450 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Denna bruksanvisning ändrades senast: {MM/ÅÅÅÅ}.

Bipacksedel: Information till användaren

GONAL-f 900 IE/1,44 ml, injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna follitropin alfa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad GONAL-f är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f
3. Hur du använder GONAL-f
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GONAL-f ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bruksanvisning

1. Vad GONAL-f är och vad det används för

Vad GONAL-f är

GONAL-f innehåller ett läkemedel som kallas follitropin alfa. Follitropin alfa är en typ av "follikelstimulerande hormon" (FSH), som tillhör hormonfamiljen "gonadotropiner". Gonadotropiner är involverade i fortplantning och fertilitet.

Vad GONAL-f används för

Hos vuxna kvinnor används GONAL-f:

- för att hjälpa till att frigöra ett ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor som inte har ägglossning och som inte svarat på behandling med ett läkemedel som kallas "klomifencitrat".
- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "lutropin alfa" ("luteiniserande hormon" eller LH) för att hjälpa till att frigöra ägg från äggstocken (ägglossning) hos kvinnor vars kropp producerar mycket liten mängd gonadotropiner (FSH och LH).
- för att hjälpa till att utveckla flera folliklar (varje innehåller ett ägg) hos kvinnor som genomgår assisterad befruktning (åtgärder som kan hjälpa dig att bli gravid) såsom "in vitro-fertilisering", "gametöverföring till ägglare" eller "zygotöverföring till ägglare".

Hos vuxna män används GONAL-f:

- tillsammans med ett annat läkemedel som kallas "humant koriongonadotropin" (hCG) för att främja produktion av sperma hos män som är ofruktsamma på grund av låg nivå av vissa hormoner.

2. Vad du behöver veta innan du använder GONAL-f

Innan behandlingen påbörjas ska din och din partners fruktsamhet utvärderas av en läkare med erfarenhet av att bedöma fertilitetsstörningar.

Använd inte GONAL-f:

- om du är allergisk mot follikelstimulerande hormon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en tumör i din hypotalamus eller hypofysen (båda är delar av hjärnan).
- om du är **kvinn**a:
 - med stora äggstockar eller vätskefyllda blåsor i äggstockarna (äggstockscystor) av okänt ursprung
 - med oförklarlig vaginal blödning
 - med cancer i äggstockar, livmoder eller bröst
 - med ett tillstånd som vanligtvis gör normal graviditet omöjlig, såsom äggstockssvikt (tidigt klimakterium) eller missbildade fortplantningsorgan.
- om du är **man**:
 - med bestående testikelskada.

Använd inte GONAL-f om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder GONAL-f.

Porfyri

Informera din läkare innan du påbörjar behandling om du eller någon i din familj har porfyri (en oförmåga att bryta ned porfyriener som kan överföras från föräldrar till barn).

Tala omedelbart om för din läkare om:

- din hud blir skör och lätt får blåsor, särskilt hud som ofta har utsatts för sol och/eller
- om du får ont i mage, armar eller ben.

Vid ovanstående händelser kan din läkare rekommendera att du slutar med behandlingen.

Ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS)

Om du är kvinna, ökar detta läkemedel risken för utveckling av OHSS. Detta är när dina folliklar utvecklas för mycket och blir stora cystor. Om du får smärtor i nedre delen av buken, snabbt ökar i vikt, mår illa eller kräks eller om du får svårt att andas, ska du genast tala med din läkare som kanske ber dig att sluta använda detta läkemedel (se avsnitt 4).

Om du inte har ägglossning och om den rekommenderade dosen och administreringsschemat följs, är uppkomsten av OHSS mindre trolig. GONAL-f-behandling orsakar sällan uttalat OHSS, om inte medicinen som används för slutgiltig follikelmognad (innehållande humant koriongonadotropin, hCG) ges. Om du utvecklar OHSS kanske din läkare inte ger dig något hCG under denna behandlingscykel och du kanske blir tillsagd att inte ha samlag eller att använda barriärpreventivmedel i minst fyra dagar.

Flerbördsgraviditet

När du använder GONAL-f finns det större risk för att du blir gravid med fler än ett barn samtidigt ("flerbördsgraviditet", oftast tvillingar) än om du blir gravid på naturligt sätt. Flerbördsgraviditet kan medföra medicinska komplikationer för dig och dina barn. Du kan minska risken för flerbördsgraviditet genom att använda rätt dos av GONAL-f vid rätt tidpunkter. När du genomgår assisterad befruktning har risken för flerbördsgraviditet samband med din ålder, kvaliteten på och antalet befruktade ägg eller embryon som placeras in hos dig.

Missfall

När du genomgår assisterad befruktning eller dina äggstockar stimuleras att producera ägg, löper du större risk att få missfall än den genomsnittliga kvinnan.

Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)

Om du tidigare eller nyligen har haft blodproppar i benen eller i lungorna, eller en hjärtinfarkt eller stroke, eller om någon i familjen har haft det, så kan risken öka för att dessa problem uppstår eller förvärras vid behandling med GONAL-f.

Män med för mycket FSH i blodet

Om du är man och har för mycket FSH i blodet, kan detta vara ett tecken på skadade testiklar. GONAL-f verkar inte om du har detta problem.

Om din läkare beslutar sig för att försöka behandla med GONAL-f, kan du bli ombedd att lämna sperma för analys 4 till 6 månader efter behandlingens start för övervakning av behandlingen.

Barn och ungdomar

GONAL-f ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och GONAL-f

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du använder GONAL-f tillsammans med andra läkemedel som underlättar ägglossning (såsom hCG eller klomifencitrat), kan dessa öka svaret hos dina folliklar.
- Om du använder GONAL-f samtidigt som en agonist eller antagonist till "gonadotropinfrisättande hormon" (GnRH) (dessa läkemedel sänker könshormonnivåerna och stoppar ägglossning) kan du behöva en högre dos av GONAL-f för att producera folliklar.

Graviditet och amning

Använd inte GONAL-f om du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

GONAL-f innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder GONAL-f

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Användning av detta läkemedel

- GONAL-f är avsett att ges genom injektion precis under huden (subkutant). Den förfyllda injektionspennan kan användas för flera injektioner.
- Den första injektionen av GONAL-f ska ges under överinseende av din läkare.
- Din läkare eller sköterska visar dig hur du använder GONAL-f förfylld injektionspenna för att injicera läkemedlet.
- Om du ger GONAL-f till dig själv, läs noga igenom och följ ”Bruksanvisning”.

Hur mycket du ska använda

Din läkare bestämmer hur mycket läkemedel du ska ta och hur ofta. De doser som visas nedan är angivna i internationella enheter (IE).

Kvinnor

Om du inte har ägglossning och har oregelbundna eller inga menstruationer

- GONAL-f ges vanligtvis varje dag.
- Om du har oregelbundna menstruationer, börja använd GONAL-f inom de första 7 dagarna i din menstruationscykel. Om du inte har några menstruationer kan du börja använda läkemedlet en dag som passar dig.
- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis.
- Den dagliga dosen av GONAL-f ska inte överstiga 225 IE.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med hjälp av en speciell DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter.

Om din läkare inte kan se önskat svar ska fortsättningen av den behandlingscykeln med GONAL-f utvärderas och hanteras enligt vanlig klinisk praxis.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du har en diagnos med mycket låga nivåer av FSH- och LH-hormoner

- Vanlig startdos av GONAL-f är 75 till 150 IE tillsammans med 75 IE av lutropin alfa.
- Du kommer att använda dessa två läkemedel varje dag i upp till fem veckor.
- Dosen av GONAL-f kan ökas var 7:e eller var 14:e dag med 37,5 till 75 IE, tills du får önskat svar.
- När du fått önskat svar, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell rekombinant DNA-teknik) eller 5 000 till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter dina sista injektioner av GONAL-f och lutropin alfa. Den bästa tiden att ha samlag är samma dag som hCG-injektionen och dagen efter. Alternativt kan intrauterin inseminering eller någon annan medicinskt assisterad reproduktionsteknologi utföras baserat på läkarens bedömning.

Om din läkare inte kan se ett svar efter 5 veckor, ska behandlingscykeln med GONAL-f avbrytas. I följande cykel kommer din läkare att ge dig en högre startdos av GONAL-f än tidigare.

Om din kropp svarar för kraftigt, avbryts behandlingen med GONAL-f och du får inte något hCG (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). I följande cykel kommer din läkare att ge dig en lägre dos av GONAL-f än tidigare.

Om du behöver utveckla fler ägg för insamling före en assisterad befruktning

- Startdosen av GONAL-f är vanligtvis individanpassad och kan justeras stegvis till högst 450 IE dagligen.
- Behandlingen fortsätter tills dina ägg har uppnått önskad utveckling. Din läkare kommer att använda blodprover och/eller ultraljudsapparat för att kontrollera när detta sker.
- När dina ägg är färdiga, kommer du att få en injektion av 250 mikrogram ”rekombinant hCG” (r-hCG, ett hCG som framställs på laboratorium med en speciell genmodifieringsteknik) eller 5 000 IE till 10 000 IE av hCG 24 till 48 timmar efter din sista injektion av GONAL-f. Detta gör dina ägg färdiga för insamling.

Män

- Vanlig dos av GONAL-f är 150 IE tillsammans med hCG.
- Du använder dessa två läkemedel tre gånger per vecka i minst 4 månader.
- Om du inte har svarat på behandlingen efter 4 månader, kanske din läkare föreslår att du fortsätter att använda dessa två läkemedel i minst 18 månader.

Om du har använt för stor mängd av GONAL-f

Effekterna av för mycket GONAL-f är okända. Trots det kan man förvänta att ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) inträffar. Detta är beskrivet i avsnitt 4. OHSS inträffar dock endast om även hCG administrerats (se avsnitt 2, ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”).

Om du har glömt att använda GONAL-f

Om du har glömt att använda GONAL-f, ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Tala med din läkare så fort du märker att du har glömt en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar hos kvinnor

- Smärta i nedre delen av buken tillsammans med illamående eller kräkningar kan vara symtom på ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS). Detta kan tyda på att äggstockarna överreagerar på behandlingen och att stora äggstockscystor utvecklats (se även avsnitt 2, under ”Ovariellt hyperstimuleringsyndrom [OHSS]”). Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- OHSS kan bli uttalat med tydligt förstörade äggstockar, minskad urinproduktion, viktökning, andningssvårigheter och/eller eventuell vätskeansamling i bukhåla eller bröstorg. Denna biverkning är mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Komplikationer av OHSS, såsom vridning av äggstockarna eller blodproppar, kan uppstå i sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).
- Allvarliga blodproppskomplikationer (tromboemboliska händelser) ibland oberoende av OHSS kan förekomma i mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer). Detta kan orsaka smärtor i bröstorgen, andfåddhet, stroke eller hjärtinfarkt (se även avsnitt 2, under ”Problem med blodproppar (tromboemboliska händelser)”).

Allvarliga biverkningar hos män och kvinnor

- Allergiska reaktioner som hudutslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan ibland vara allvarliga. Denna biverkning är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer).

Om du märker någon av ovan angivna biverkningar ska du omedelbart kontakta din läkare som kanske ber dig att sluta använda GONAL-f.

Andra biverkningar hos kvinnor

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Vätskefyllda blåsor i äggstockarna (ovariella cystor)
- Huvudvärk
- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Buksmärta
- Illamående, kräkningar, diarré, kramper i buken och väderspänning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Andra biverkningar hos män

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta, rodnad, blåmärke, svullnad och/eller irritation

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Svullna vener ovanför och bakom testiklarna (varikocel)
- Utveckling av bröst, akne eller viktökning

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- Allergiska reaktioner såsom utslag, hudrodnad, nässelfeber, svullnad i ansiktet med andningssvårigheter kan förekomma. Dessa biverkningar kan ibland vara allvarliga.
- Din astma kan förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur GONAL-f ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på cylinderampullens, kassetts, etikett efter EXP eller på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Innan förpackningen öppnas och inom hållbarhetstiden, kan produkten förvaras utanför kylskåpet vid temperaturer upp till högst 25 °C i en sammanhållen period på upp till 3 månader och måste kastas om den inte har använts inom dessa 3 månader.

Förvara injektionspennan med skyddet på. Ljuskänsligt.

Använd inte GONAL-f om du märker synliga tecken på försämring, om vätskan innehåller partiklar eller inte är klar.

Skriv första användningsdatum på den förfyllda injektionspennan med GONAL-f. För detta ändamål medföljer en klisterlapp i ”Bruksanvisning”.

- Efter öppnande ska injektionspennan förvaras mellan 2 °C och 25 °C i högst 28 dagar.
- Använd inte läkemedel som finns kvar i den förfyllda injektionspennan efter 28 dagar.

När behandlingen är avslutad måste all oanvänd lösning kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är follitropin alfa.
- Varje förfylld injektionspenna med flerdoscyylinderampull, kassett, innehåller 900 IE (66 mikrogram) follitropin alfa i 1,44 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är poloxamer 188, sackaros, metionin, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, m-kresol samt koncentrerad fosforsyra och natriumhydroxid för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- GONAL-f tillhandahålls som en klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
- Den levereras i förpackningar om 1 förfylld injektionspenna och 20 engångsnålar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Nederländerna

Tillverkare

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Italien

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

GONAL-f FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA 900 IE/1,44 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Follitropin alfa

Innehållsförteckning

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna

Steg 1 Samla ihop det du behöver

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

Steg 3 Ansluta nålen

Steg 4 Ställa in dosen

Steg 5 Injicera dosen

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

Steg 7 Efter injektionen

Steg 8 Förvara GONAL-f förfylld injektionspenna

Behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

Viktig information om GONAL-f förfylld injektionspenna

- Läs bruksanvisningen och bipacksedeln innan du använder GONAL-f förfylld injektionspenna.
- Följ alltid alla anvisningar i denna bruksanvisning och den utbildning du har fått av hälso- och sjukvårdspersonalen eftersom de kan skilja sig från dina tidigare erfarenheter. Denna information gör det också möjligt att förhindra felaktig behandling eller infektion på grund av skador orsakade av nålstick eller trasigt glas.
- GONAL-f förfylld injektionspenna är endast avsedd för subkutan injektion.
- Använd endast GONAL-f förfylld injektionspenna om hälso- och sjukvårdspersonalen har lärt dig hur du ska använda den på rätt sätt.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många GONAL-f förfyllda injektionspennor du behöver för att slutföra behandlingen.
- Ge dig själv injektionen vid samma tid varje dag.
- Siffrorna i **doseringsfönstret** anger internationella enheter, eller IE, och visar dosen follitropin alfa. Hälso- och sjukvårdspersonalen talar om hur många IE follitropin alfa du ska injicera varje dag.
- De siffror som visas i **doseringsfönstret** hjälper dig att:

- a. Ställa in ordinerad dos (figur 1).



Fig. 1

- b. Bekräfta att du har gett en fullständig injektion (figur 2).



Fig. 2

- c. Läs av kvarvarande dos som ska injiceras med en andra injektionspenna (figur 3).



Fig. 3

- Ta bort nålen från injektionspennan omedelbart efter varje injektion.

Återanvänd **inte** nålar.

Dela **inte** injektionspennan och/eller nålarna med någon annan.

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Hur du använder behandlingsdagboken till GONAL-f förfylld injektionspenna

På sista sidan finns en behandlingsdagbok. Använd behandlingsdagboken för att anteckna injicerad mängd.

Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.

- Anteckna behandlingsdag (kolumn 1), datum (kolumn 2), tid för injektionen (kolumn 3) och injektionspennans volym (kolumn 4).
- Anteckna din ordinerade dos (kolumn 5).
- Kontrollera att du ställer in rätt dos före injektionen (kolumn 6).
- Efter injektionen ska du läsa av den siffra som visas i **doseringsfönstret**.
- Kontrollera att du har fått en fullständig injektion (kolumn 7) eller anteckna den siffra som visas i **doseringsfönstret** om den inte är "0" (kolumn 8).
- Vid behov ska du ge dig själv en injektion med en andra injektionspenna. Ställ in den kvarvarande dos som är angiven i avsnittet "Mängd som ska ställas in för en andra injektion" (kolumn 8).
- Anteckna kvarvarande dos i avsnittet "**Mängd att injicera**" (kolumn 6) på nästa rad.

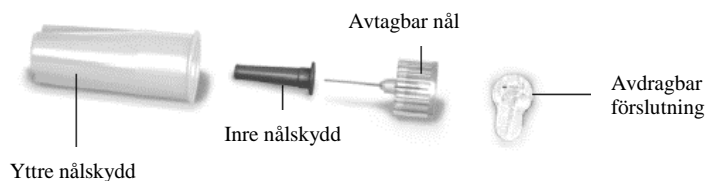
Om du använder behandlingsdagboken för att anteckna daglig(a) injektion(er) kan du varje dag kontrollera att du har fått den fullständiga ordinerade dosen.

Ett exempel på en behandlingsdagbok:

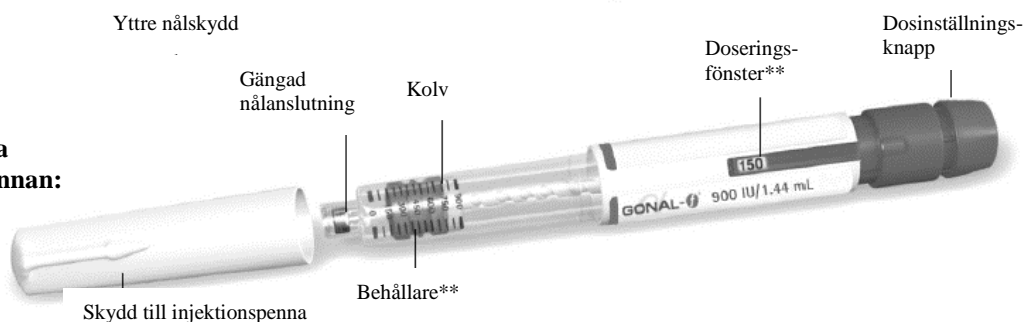
1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid- punkt	4 injektionspenna volym <small>900 IE/1,44 ml</small>	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster		
					Mängd att injicera	Mängd som ska ställas in för en andra injektion	
1	10/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
2	11/06	07:00	900 IE	350	350	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
3	12/06/	07:00	900 IE	350	350	<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input checked="" type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängd 150 ..med ny injektionspenna
3	12/06	07:00	900 IE	N/A	150	<input checked="" type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Bekanta dig med GONAL-f förfylld injektionspenna

Nålen*:



Den förfyllda injektionspennan:



* Endast för illustrationsändamål.

** Siffrorna i **doseringsfönstret** och behållaren anger antalet internationella enheter (IE) av läkemedlet.

Steg 1 Samla ihop det du behöver

1.1 Låt den förfyllda injektionspennan ligga i rumstemperatur i minst 30 minuter så att läkemedlet antar rumstemperatur före injektionen.

Använd **inte** mikrovågsugn eller annan uppvärmningsmetod för att värma upp injektionspennan.

1.2 Gör i ordning en ren och plan yta, t.ex. ett bord eller en bänk, på en plats med bra belysning.

1.3 Du behöver också (ingår inte i förpackningen):

- Sprintsuddar och behållare för vassa föremål (figur 4).

1.4 Tvätta händerna med tvål och vatten och torka dem noga (figur 5).

1.5 Använd händerna till att ta ut GONAL-f förfylld injektionspenna ur förpackningen.

Använd **inte** några verktyg, eftersom det kan skada injektionspennan.

1.6 Kontrollera att det står GONAL-f på injektionspennan.

1.7 Kontrollera utgångsdatumet på injektionspennans etikett (figur 6).

Använd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om utgångsdatumet har passerats eller om det inte står GONAL-f på injektionspennan.



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Steg 2 Gör dig redo för injektionen

- 2.1 Dra av skyddet till injektionspennan (figur 7).
- 2.2 Kontrollera att läkemedlet är klart, färglöst och inte innehåller partiklar.

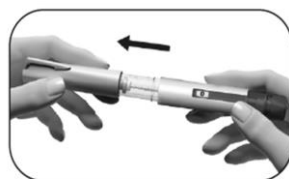


Fig. 7

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om läkemedlet är missfärgat eller grumligt, eftersom detta kan orsaka infektion.

- 2.3 Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 8).



Fig. 8

Välja injektionsställe:

- 2.4 Hälso- och sjukvårdspersonalen ska ha visat dig de injektionsställen som du ska använda på magen (figur 9). Välj ett nytt injektionsställe varje dag för att minimera hudirritationen.

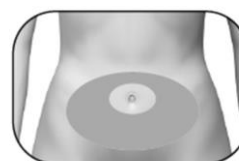


Fig. 9

- 2.5 Tvätta huden vid injektionsstället med en spritsudd. Vidrör **inte** och täck **inte** över den rengjorda huden.

Steg 3 Ansluta nålen

Viktigt: Se alltid till att använda en ny nål till varje injektion. Återanvändning av nålar kan orsaka infektion.

- 3.1 Ta fram en ny nål – använd bara de medföljande engångsnålarna.
- 3.2 Kontrollera att det yttre nålskyddet inte är skadat.
- 3.3 Håll stadigt i det yttre nålskyddet.
- 3.4 Kontrollera att den avdragbara förseglingen på det yttre nålskyddet inte är skadad eller sitter löst, och att utgångsdatumet inte har passerats (figur 10).
- 3.5 Ta av den avdragbara förseglingen (figur 11).



Fig. 10

Använd **inte** nålen om den är skadad, utgångsdatumet har passerats eller om det yttre nålskyddet eller den avdragbara förseglingen är skadat/skadad eller sitter löst. Användning av utgångna nålar eller nålar med skadad avdragbar försegling eller skadat yttre nålskydd kan leda till infektion. Kasta den i en behållare för vassa föremål och ta fram en ny nål.



Fig. 11

- 3.6 Skruva fast det yttre nålskyddet på den gängade spetsen på GONAL-f förfyllda injektionspenna tills du känner ett lätt motstånd (figur 12).
 Dra **inte** åt nålen för hårt. Nålen kan vara svår att ta bort efter injektionen.
- 3.7 Ta bort det yttre nålskyddet genom att dra i det försiktigt (figur 13).
- 3.8 Lägg det åt sidan för senare användning (figur 14).
 Kasta **inte** det yttre nålskyddet eftersom det kommer att förhindra nålsticksskada och infektion när nålen tas bort från den förfyllda injektionsspennan.
- 3.9 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med nålen pekande uppåt (figur 15).
- 3.10 Ta försiktigt bort det gröna inre skyddet och kasta det (figur 16).
- Sätt **inte** tillbaka det gröna inre skyddet på nålen eftersom det kan leda till nålsticksskada och infektion.
- 3.11 Titta noga på nålspetsen efter en lite droppe/små droppar vätska.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

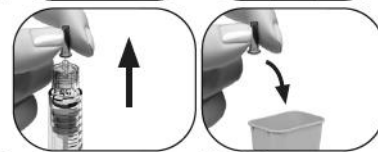


Fig. 15

Fig. 16

Om du	Så
Använder en ny injektionspenna	Titta efter en droppe vätska på nålens spets (figur 17). <ul style="list-style-type: none"> Om du ser en liten droppe vätska, gå vidare till avsnitt 4: Ställa in dosen. Om du inte ser en liten droppe vid eller nära nålspetsen, måste du följa stegen på nästa sida för att ta bort luft ur systemet.
Åter-använder en injektionspenna	Behöver du INTE titta efter en droppe vätska. Gå direkt till steg 4 Ställa in dosen.

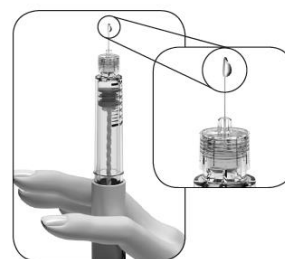


Fig. 17

Om du inte ser en liten droppe/små droppar vid eller nära spetsen första gången du använder en ny injektionspenna:

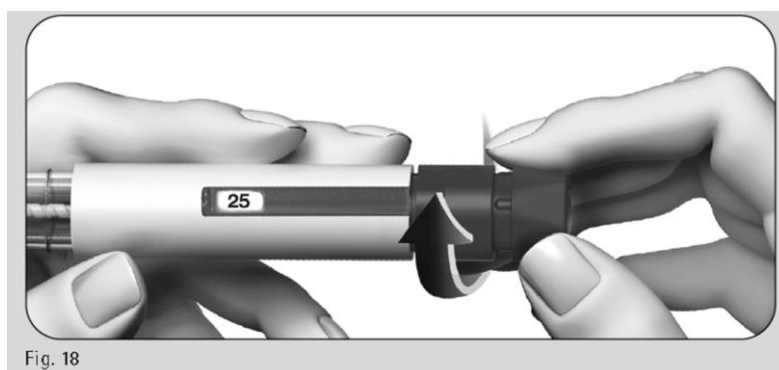
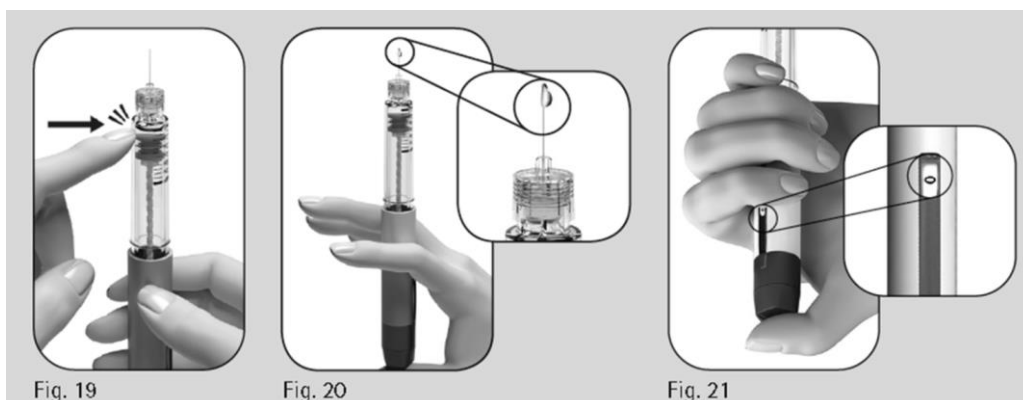


Fig. 18

1. Vrid försiktigt dosinställningsknappen framåt tills det **står "25"** i **doseringsfönstret** (figur 18).
 - Du kan vrida dosinställningsknappen bakåt om du vrider den förbi "25".



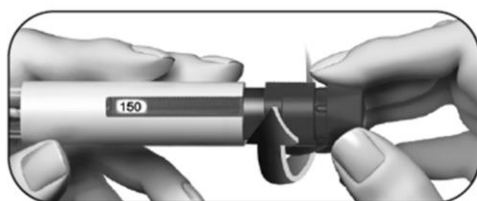
2. Håll injektionspennan med nålen pekande uppåt.
3. Knacka försiktigt på behållaren (figur 19).
4. Tryck in dosinställningsknappen **så långt det går**. En liten droppe vätska syns på nålspetsen (figur 20).
5. Kontrollera att det står "0" i **doseringsfönstret** (figur 21).
6. Gå vidare till **steg 4 Ställa in dosen**.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om du inte ser en liten droppe vätska.

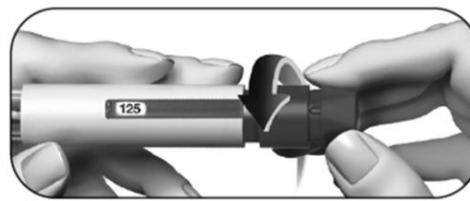
Steg 4. Ställ in dosen

Obs! GONAL-f injektionspenna innehåller 900 IE follitropin alfa. Den maximala singeldosinställningen för injektionspennan 900 IE är 450 IE. Den lägsta singeldos du kan ställa in är 12,5 IE och dosen kan ökas i steg om 12,5 IE.

- 4.1 Vrid dosinställningsknappen tills din dos visas i doseringsfönstret.
 - Exempel: Om din dos är "150" IE, kontrollera att "150" visas i doseringsfönstret (figur 22). Om du injicerar fel mängd läkemedel kan det påverka din behandling.



- Fig. 22
- Vrid dosinställningsknappen **framåt** för att öka (figur 22).



- Fig. 23
- Du kan vrida dosinställningsknappen **bakåt** om du vrider förbi din ordinerade dos (figur 23).

- 4.2. Kontrollera att din **fullständiga ordinerade dos** visas i **doseringsfönstret** innan du går vidare till nästa steg.

Steg 5 Injicera dosen

Viktigt: Injicera dosen såsom hälso- och sjukvårdspersonalen har visat dig.

5.1 Tryck långsamt in hela nålen i huden (figur 24).



Fig. 24

5.2 Placera tummen mitt på dosinställningsknappen. **Tryck ned dosknappen så långt det går** och håll ned den för att avsluta den fullständiga injektionen (figur 25).

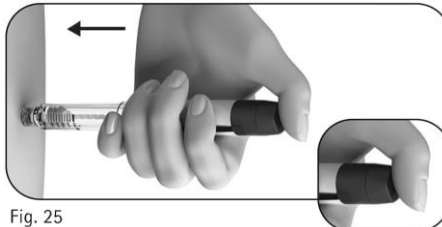


Fig. 25

5.3 Håll ned dosknappen minst 5 sekunder innan du drar ut nålen ur huden (figur 26).

- Den dossiffran som visas i **doseringsfönstret** återgår till "0".
- Efter att det har gått minst 5 sekunder, dra ut nålen ur huden **samtidigt som du håller ned dosinställningsknappen** (figur 27).
- Släpp dosinställningsknappen när du har dragit ut nålen ur huden.

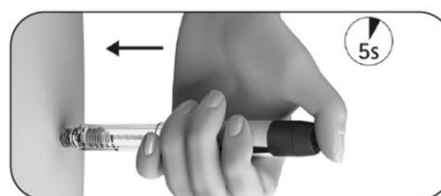


Fig. 26

Släpp **inte** dosinställningsknappen förrän du har dragit ut nålen ur huden.

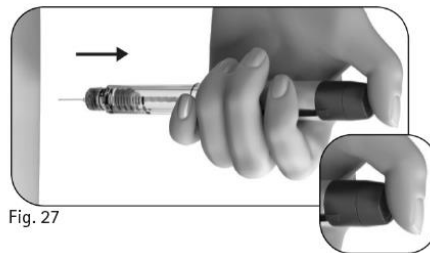


Fig. 27

Steg 6 Ta bort nålen efter varje injektion

6.1 Placera det yttre nålskyddet på en plan yta.

6.2 Håll GONAL-f förfylld injektionspenna med en hand och för in nålen i det yttre nålskyddet (figur 28).

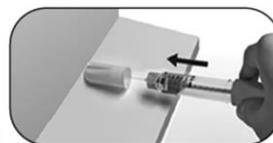


Fig. 28

6.3 Fortsätt genom att trycka nålen med nålskyddet mot en fast yta tills du hör ett klickljud ("click") (figur 29).



Fig. 29

6.4 Ta tag i det yttre nålskyddet och skruva loss nålen genom att vrida den i motsatt riktning (figur 30).



Fig. 30

6.5 Kasta den använda nålen på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (figur 31). Hantera nålen försiktigt för att förhindra att du skadas av nålen.



Fig. 31

Återanvänd och dela **inte** en använd nål.

Steg 7 Efter injektionen

7.1 Kontrollera att du har givit en fullständig injektion:

- Kontrollera att "0" visas i doseringsfönstret (figur 32).

Om "0" visas i doseringsfönstret har du givit den fullständiga dosen.

Om en siffra som är **högre än "0"** visas i doseringsfönstret är GONAL-f förfylld injektionspenna tom. Du har inte fått den fullständiga ordinerade dosen och måste utföra steg 7.2 nedan.



Fig. 32

7.2 Avsluta en delinjektion (bara vid behov):

- Den mängd som saknas och som du måste injicera **med en ny injektionspenna** visas i **doseringsfönstret**. I exemplet är den mängd som saknas "50" IE (figur 33).

Upprepa steg 1 till och med 8 för att slutföra dosen med en andra injektionspenna.



Fig. 33

Steg 8 Förvara GONAL-f förfyllda injektionspenna

8.1 Sätt tillbaka skyddet på injektionspennan för att undvika infektion (figur 34).

8.2 Förvara injektionspennan med locket på, på ett säkert ställe och i enlighet med anvisningarna i bipacksedeln.

8.3 När pennan är tom, fråga hälso- och sjukvårdspersonal hur du kastar den.

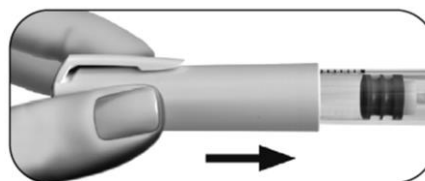


Fig. 34

Förvara **inte** injektionspennan med nålen ansluten eftersom det kan orsaka infektion.

Återanvänd **inte** GONAL-f förfylld injektionspenna om den har tappats eller om injektionspennan är sprucken eller skadad eftersom detta kan orsaka skada.

Kontakta hälso- och sjukvårdspersonalen om du har frågor.

Behandlingsdagbok för GONAL-f förfylld injektionspenna

1 Behandlingsdag	2 Datum	3 Tid	4 injektionspenna volym 900 IE/1,44 ml	5 Ordinerad dos	6 7 8 Doseringsfönster	
					6 Mängd att injicera	8 Mängd som ska ställas in för en andra injektion
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna
	/	:	900 IE		<input type="checkbox"/> om "0", injektion fullständig	<input type="checkbox"/> om inte "0", en andra injektion krävs Injicera denna mängdmed ny injektionspenna

Denna bruksanvisning ändrades senast: {MM/ÅÅÅÅ}.