

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 5,5 mikrogramów folitropiny alfa*, co odpowiada 75 j.m. Każdy ml roztworu po sporządzeniu zawiera 75 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: białe liofilizowane peletki.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu

podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenu, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać codziennie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i podawania produktu GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub > 3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; > 3 000 pg/ml lub > 11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy $\geq$ 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; $\geq$ 20 pęcherzyków o średnicy $\geq$ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego

rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500\text{ pg/ml}$ lub $>20\,200\text{ pmol/l}$ i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwիակ, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajeczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad to, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Metionina
Polisorbat 20
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Lek należy użyć natychmiast po otwarciu fiolki i sporządzeniu roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest dostarczany w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutylova) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off. 1 ml rozpuszczalnika jest dostarczany w 2 lub 3 ml fiolkach (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma pokryta teflonem) lub 1 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem lub w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawkami z rozpuszczalnikiem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do jednorazowego użytku.

Przed użyciem produkt musi być rozpuszczony w rozpuszczalniku (patrz punkt „Jak przygotować i stosować GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

GONAL-f może być rozpuszczany z lutropiną alfa i podawany w jednym wstrzyknięciu. W tym przypadku roztwór lutropiny alfa powinien być przygotowany jako pierwszy i użyty do rozpuszczenia proszku GONAL-f.

Badania wykazały, że jednoczesne podawanie z lutropiną alfa nie zmienia istotnie aktywności, stabilności, właściwości farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych substancji czynnych.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/005
EU/1/95/001/025
EU/1/95/001/026
EU/1/95/001/027

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 87 mikrogramów folitropiny alfa*(co odpowiada 1 200 j.m), w celu dostarczenia 77 mikrogramów (co odpowiada 1 050 j.m.) w 1,75 ml. Po sporządzeniu roztworu, każdy ml zawiera 600 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: białe liofilizowane peletki.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), doajajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz doajajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

W poniższej tabeli przedstawiono objętość do podania w celu dostarczenia przepisanej dawki:

Dawka (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Następne wstrzyknięcie należy wykonać o tej samej porze następnego dnia.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie. Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ wielodawkowy GONAL-f można użyć do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Z powodu występowania miejscowej reakcji na alkohol benzyłowy miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać.

Poszczególne rekonstruowane fiołki powinny być przeznaczone wyłącznie do użycia przez jednego pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i podawania produktu GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników

- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może

prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwieny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub $> 3\,300$ pmol/l w przypadku braku jajczkowania; $> 3\,000$ pg/ml lub $> 11\,000$ pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 14 mm w przypadku braku jajczkowania; ≥ 20 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500$ pg/ml lub $> 20\,200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f/hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/norodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenego (patrz punkt 5.3).
W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogenego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwaki, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajeczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

U królików pojedyncze podskórne wstrzyknięcie 0,9% alkoholu benzylowego w roztworze i osobno wywołało delikatne krwawienie i podostre zapalenie, a pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe wywołało łagodne zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest dostarczany w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutylowa) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off. Rozpuszczalnik jest dostarczany w 2 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera również strzykawki wykonane z polipropylenu i igły ze stali nierdzewnej.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz 15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml) przed użyciem musi być rozpuszczony w 2 ml rozpuszczalnika dostarczonego w opakowaniu.

Produkt GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml) nie może być łączony z innymi postaciami produktu GONAL-f w tej samej fiołce lub strzykawce.

Do sporządzenia roztworu należy używać wyłącznie rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, którą po użyciu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Pudełko wielodawkowe GONAL-f zawiera zestaw strzykawek wyskalowanych w jednostkach FSH. Można również używać 1 ml strzykawek wyskalowanych w ml, oraz igłę do wstrzykiwań podskórnych (patrz punkt „Jak przygotować i stosować GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 44 mikrogramy folitropiny alfa* (co odpowiada 600 j.m.), w celu dostarczenia 33 mikrogramów (co odpowiada 450 j.m.) w 0,75 ml. Po sporządzeniu roztworu, każdy ml zawiera 600 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: białe liofilizowane peletki.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy $< 1,2$ j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

W poniższej tabeli przedstawiono objętość do podania w celu dostarczenia przepisanej dawki:

Dawka (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Następne wstrzyknięcie należy wykonać o tej samej porze następnego dnia.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie. Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ wielodawkowy GONAL-f można użyć do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Z powodu występowania miejscowej reakcji na alkohol benzyłowy miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać.

Poszczególne rekonstruowane fiołki powinny być przeznaczone wyłącznie do użycia przez jednego pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i podawania produktu GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników

- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerwania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może

prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, przesięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwieny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub $> 3\,300$ pmol/l w przypadku braku jajczkowania; $> 3\,000$ pg/ml lub $> 11\,000$ pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 14 mm w przypadku braku jajczkowania; ≥ 20 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500$ pg/ml lub $> 20\,200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamacierna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamajacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).
W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbędnie często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajeczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

U królików pojedyncze podskórne wstrzyknięcie 0,9% alkoholu benzylowego w roztworze i osobno wywołało delikatne krwawienie i podostre zapalenie, a pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe wywołało łagodne zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest dostarczany w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off. Rozpuszczalnik jest dostarczany w 1 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera strzykawki wykonane z polipropylenu i igły ze stali nierdzewnej.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz 6 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml) przed użyciem musi być rozpuszczony w 1 ml rozpuszczalnika dostarczonego w opakowaniu.

Produkt GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml) nie może być łączony z innymi postaciami produktu GONAL-f w tej samej fiołce lub strzykawce.

Do sporządzenia roztworu należy używać wyłącznie rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, który po użyciu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Pudełko wielodawkowe GONAL-f zawiera zestaw strzykawek wyskalowanych w jednostkach FSH. Można również używać 1 ml strzykawek wyskalowanych w ml, oraz igłę do wstrzykiwań podskórnych (patrz punkt „Jak przygotować i stosować GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/031

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda wielodawkowa fiolka zawiera 33 mikrogramy folitropiny alfa*(co odpowiada 450 j.m), w celu dostarczenia 22 mikrogramów (co odpowiada 300 j.m.) w 0,50 ml. Po sporządzeniu roztworu, każdy ml zawiera 600 j.m.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wygląd proszku: białe liofilizowane peletki.

Wygląd rozpuszczalnika: przejrzysty bezbarwny roztwór.

pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-7,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

W poniższej tabeli przedstawiono objętość do podania w celu dostarczenia przepisanej dawki:

Dawka (j.m.)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50

Następne wstrzyknięcie należy wykonać o tej samej porze następnego dnia.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie. Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogenów, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ wielodawkowy GONAL-f można użyć do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Z powodu występowania miejscowej reakcji na alkohol benzyłowy miejsce wstrzyknięcia należy codziennie zmieniać.

Poszczególne rekonstruowane fiołki powinny być przeznaczone wyłącznie do użycia przez jednego pacjenta.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i podawania produktu GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześięć opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub $> 3\,300$ pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; $> 3\,000$ pg/ml lub $> 11\,000$ pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; ≥ 20 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeżenie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500$ pg/ml lub $> 20\,200$ pmol/l i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciąże bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamacierna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamajacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamajacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f/hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian kłomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbędnie często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajeczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	$11,0 \pm 5,9$	$8,8 \pm 4,8$
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	$11,7 \pm 1,9$	$14,5 \pm 3,3$
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	$27,6 \pm 10,2$	$40,7 \pm 13,6$
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

U królików pojedyncze podskórne wstrzyknięcie 0,9% alkoholu benzylowego w roztworze i osobno wywołało delikatne krwawienie i podostre zapalenie, a pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe wywołało łagodne zapalenie i zmiany zwyrodnieniowe.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sacharoza
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór zachowuje stabilność przez 28 dni w temperaturze do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt GONAL-f jest dostarczany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest dostarczany w 3 ml fiolkach (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutylowa) i aluminiowym wieczkiem typu flip-off. Rozpuszczalnik jest dostarczany w 1 ml ampułko-strzykawkach (szkło typu I) z gumowym korkiem. Opakowanie zawiera strzykawki z polipropylenu i igły ze stali nierdzewnej.

Produkt leczniczy jest dostarczany w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz 4 strzykawki jednorazowego użytku wyskalowane w jednostkach FSH.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml) przed użyciem musi być rozpuszczony w 0,75 ml rozpuszczalnika dostarczonego w opakowaniu.

Produkt GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml) nie może być łączony z innymi postaciami produktu GONAL-f w tej samej fiołce lub strzykawce.

Do sporządzenia roztworu należy używać wyłącznie rozpuszczalnika w ampułko-strzykawce, którą po użyciu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Pudełko wielodawkowe GONAL-f zawiera zestaw strzykawek wyskalowanych w jednostkach FSH. Można również używać 1 ml strzykawek wyskalowanych w ml, oraz igłę do wstrzykiwań podskórnych (patrz punkt „Jak przygotować i stosować GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik” w ulotce dla pacjenta).

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/032

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995

Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. folitropiny alfa*, (co odpowiada 44 mikrogramom).

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony zawiera 300 j.m. (co odpowiada 22 mikrogramom) w 0,5 ml.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7-7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), doajajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz doajajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajeczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowozatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub > 3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; > 3 000 pg/ml lub > 11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy $\geq$ 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; $\geq$ 20 pęcherzyków o średnicy $\geq$ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego

rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500\text{ pg/ml}$ lub $>20\,200\text{ pmol/l}$ i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie znamienne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieoznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt może być przechowywany przez 28 dni maksymalnie w temperaturze do 25°C. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki, nie umieszczając go ponownie w lodówce, przez okres do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C. Produkt musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I), z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z gumową częścią czarnego koloru.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny i 8 igieł do użycia z wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml) jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od pierwszego otwarcia.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/033

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. folitropiny alfa*, (co odpowiada 44 mikrogramom).

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napęczniony zawiera 450 j.m. (co odpowiada 33 mikrogramom) w 0,75 ml.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7-7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowozatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub > 3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; > 3 000 pg/ml lub > 11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy $\geq$ 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; $\geq$ 20 pęcherzyków o średnicy $\geq$ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego

rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500\text{ pg/ml}$ lub $>20\,200\text{ pmol/l}$ i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogennego produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt może być przechowywany przez 28 dni maksymalnie w temperaturze do 25°C. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki, nie umieszczając go ponownie w lodówce, przez okres do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C. Produkt musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,75 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I) z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z gumową częścią czarnego koloru.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny i 12 igieł do użycia z wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml) jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od pierwszego otwarcia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/034

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 600 j.m. folitropiny alfa*, (co odpowiada 44 mikrogramom).

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 900 j.m. (co odpowiada 66 mikrogramom) w 1,5 ml.

* rekombinowany ludzki hormon folikulotropowy (r-hFSH), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi 6,7-7,3.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych kobiet

- Brak jajeczkowania (w tym zespół policystycznych jajników - ang. *Polycystic Ovarian Syndrome*) u kobiet, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu.
- Stymulacja rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych u kobiet poddanych stymulacji owulacji w ramach technik rozrodu wspomaganego (ang. *Assisted Reproductive Technologies*, ART), takich jak zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *In Vitro Fertilisation*, IVF), dojajowodowe podanie gamet (ang. *Gamete Intra-Fallopian Transfer*) oraz dojajowodowe podanie zygoty (ang. *Zygote Intra-Fallopian Transfer*).
- GONAL-f w skojarzeniu z hormonem luteinizującym (LH) jest zalecany w stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych u kobiet ze znacznym niedoborem LH i FSH. W badaniach klinicznych te pacjentki wykazywały stężenie endogennego LH w surowicy < 1,2 j.m./l.

U dorosłych mężczyzn

- Produkt GONAL-f jest stosowany jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG) do stymulacji spermatogenezy u mężczyzn z wrodzonym lub nabytym hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem GONAL-f należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w zakresie leczenia zaburzeń płodności.

Pacjentom należy przekazać prawidłową liczbę wstrzykiwaczy na cykl leczenia i należy przeszkolić ich w zakresie stosowania właściwych technik wstrzykiwań.

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu GONAL-f są takie same jak w przypadku FSH uzyskiwanego z moczu. Kliniczna ocena produktu GONAL-f wskazuje, że dawki dobowe, schematy podawania i procedury monitorowania leczenia nie powinny być różne od tych stosowanych obecnie w przypadku produktów leczniczych zawierających FSH uzyskiwany z moczu. Zaleca się przestrzeganie przedstawionych poniżej rekomendowanych dawek początkowych.

W porównawczych badaniach klinicznych wykazano, że zwykle pacjenci wymagają mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia produktem GONAL-f w porównaniu z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu. Dlatego uznaje się za właściwe, aby podać mniejszą dawkę całkowitą produktu GONAL-f, niż zazwyczaj stosowaną dawkę FSH uzyskiwanego z moczu, nie tylko w celu optymalizacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, ale również w celu zmniejszenia ryzyka niepożądanego, nadmiernej stymulacji jajników. Patrz punkt 5.1.

Wykazano pełną równoważność biologiczną tych samych dawek uzyskanych przy zastosowaniu postaci jedno- i wielodawkowych produktu GONAL-f.

Kobiety z brakiem jajeczkowania (w tym z zespołem policystycznych jajników)

Produkt GONAL-f może być stosowany w formie serii codziennych wstrzyknięć. U kobiet miesiączkujących leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego.

Według najczęściej stosowanego schematu podawanie produktu rozpoczyna się od dawki 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Następnie, jeśli to konieczne dla uzyskania właściwej, ale nie nadmiernej odpowiedzi, dawkę zwiększa się najlepiej o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka za pomocą badania USG i (lub) wydzielania estrogenów. Maksymalna dawka dobową zwykle nie przekracza 225 j.m. FSH. Jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi po 4 tygodniach leczenia, ten cykl leczenia należy przerwać i pacjentka musi być poddana dalszej ocenie, po której może wznowić leczenie rozpoczynając od większych dawek niż w poprzednim cyklu.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f należy podać w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów rekombinowanej ludzkiej gonadotropiny łożyskowej alfa (r-hCG) lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG. Alternatywnie może zostać przeprowadzone zapłodnienie wewnątrzmaciczne (ang. *intrauterine insemination*, IUI).

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG (patrz punkt 4.4). Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od tej, którą zastosowano w przednim cyklu.

Kobiety poddane stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju wielu pęcherzyków jajnikowych, przed zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego lub innych technik wspomaganego rozrodu.

Najczęściej stosowany schemat dawkowania w celu uzyskania wzrostu licznych pęcherzyków obejmuje podanie 150 j.m. do 225 j.m. produktu GONAL-f na dobę, rozpoczynając od 2 lub 3 dnia cyklu menstruacyjnego. Leczenie jest kontynuowane do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków jajnikowych (ocenianej na podstawie stężenia estrogenów w surowicy krwi i (lub) badania ultrasonograficznego). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zmieniać, zazwyczaj nie przekraczając dawki 450 j.m. na dobę. Zwykle odpowiedni stopień dojrzałości pęcherzyków jest osiągnięty w dziesiątym dniu leczenia (między 5 a 20 dniem).

W celu uzyskania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG.

Zjawisko down-regulation podczas stosowania agonistów lub antagonistów gonadoliberyny (GnRH) jest powszechnie wykorzystywane w celu zahamowania nagłego zwiększenia stężenia endogennego LH oraz w celu kontroli tonicznego uwalniania LH. Według najczęściej stosowanego protokołu podawanie produktu GONAL-f rozpoczyna się około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. Podawanie obu leków kontynuowane jest do momentu uzyskania odpowiedniej dojrzałości pęcherzyków. Przykładowo po 2 tygodniach leczenia agonistą produkt GONAL-f w dawce 150 j.m. do 225 j.m. jest podawany przez pierwsze 7 dni. Następnie dawka produktu jest dostosowywana, w zależności od reakcji jajników na leczenie.

Ogólne doświadczenia dotyczące IVF wskazują, że współczynnik powodzenia zwykle pozostaje stały w czasie pierwszych czterech prób, a później stopniowo zmniejsza się.

Kobiety z brakiem jajczkowania wywołanym znacznym niedoborem LH i FSH.

U kobiet z niedoborem LH i FSH (hipogonadyzm hipogonadotropowy) celem leczenia produktem GONAL-f w skojarzeniu z lutropiną alfa jest uzyskanie rozwoju pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu ludzkiej gonadotropiny łożyskowej (hCG), zostanie uwolniona komórka jajowa. GONAL-f powinien być podawany w cyklu codziennych wstrzyknięć jednocześnie z lutropiną alfa. Ze względu na to, że pacjentki te nie miesiączkują i mają małe stężenie endogennego estrogeny, leczenie może być rozpoczęte w dowolnym czasie.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 j.m. lutropiny alfa i 75 j.m. do 150 j.m. FSH na dobę. Leczenie powinno być modyfikowane w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjentki, ocenianej na podstawie pomiaru wielkości pęcherzyka jajnikowego za pomocą badania USG i wydzielania estrogenów.

Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. lub 75 j.m. co 7 lub lepiej co 14 dni. Można wydłużyć czas stymulacji w każdym cyklu do 5 tygodni.

Po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi, w ciągu 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu produktu GONAL-f i lutropiny alfa należy zastosować pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów r-hCG lub 5 000 j.m. do 10 000 j.m. hCG. Zaleca się, aby pacjentka odbyła stosunek w dniu podania oraz w następnym dniu po podaniu hCG.

Alternatywnie może zostać przeprowadzone IUI.

Należy rozważyć podtrzymanie fazy lutealnej, ponieważ brak substancji działających luteotropowo (LH/hCG) może prowadzić do przedwczesnej niewydolności ciała żółtego.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie należy przerwać i zaniechać podania hCG. Leczenie należy ponownie rozpocząć w kolejnym cyklu menstruacyjnym od dawki mniejszej od stosowanej w poprzednim cyklu.

Mężczyźni z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

Produkt GONAL-f należy podawać w dawce 150 j.m. trzy razy w tygodniu, jednocześnie z ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), przez minimum 4 miesiące. Jeśli po tym okresie, u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi, leczenie skojarzone można kontynuować; aktualne doświadczenia kliniczne wskazują, że dla uzyskania spermatogenezy może być konieczne leczenie przez co najmniej 18 miesięcy.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku nie jest właściwe. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek lub wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego GONAL-f u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego GONAL-f u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt GONAL-f przeznaczony jest do podawania podskórnego. Pierwsze wstrzyknięcie produktu GONAL-f należy wykonać w warunkach ścisłej kontroli medycznej. Samodzielne podawanie produktu GONAL-f przez pacjenta może być realizowane wyłącznie w przypadku pacjentów z silną motywacją, odpowiednio przeszkolonych i z możliwością konsultacji ze specjalistą.

Ponieważ GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym jest przeznaczony do kilku wstrzyknięć, należy podać pacjentom szczegółowe instrukcje, aby zapobiec niewłaściwemu zastosowaniu postaci wielodawkowej.

Instrukcja dotycząca podawania za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, patrz punkt 6.6 i „Instrukcja stosowania”.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (folitropina alfa), FSH lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej
- powiększenie jajników lub torbiel jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników
- krwotoki z dróg rodnych o nieznannej przyczynie
- rak jajników, macicy lub piersi

Produktu GONAL-f nie wolno stosować w przypadkach, gdy nie można osiągnąć skutecznej odpowiedzi, takich jak:

- pierwotna niewydolność jajników
- wady rozwojowe narządów płciowych uniemożliwiające rozwój ciąży
- włókniako-mięśniaki macicy uniemożliwiające rozwój ciąży
- pierwotna niewydolność jąder

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

GONAL-f jest substancją gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany przez lekarzy, którzy mają wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie leczenia niepłodności.

Terapia gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu ze strony lekarza prowadzącego, jak i profesjonalnego personelu pomocniczego, oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. U kobiet, bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu GONAL-f wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem USG albo, co jest bardziej zalecane, z użyciem USG w połączeniu z pomiarem stężenia estradiolu w surowicy krwi. Stopień odpowiedzi na przyjmowanie FSH może różnić się u poszczególnych pacjentów. U niektórych reakcja może być bardzo słaba, a u innych nadmierna. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do osiągnięcia celu leczenia zarówno u mężczyzn jak i u kobiet.

Porfiria

Pacjenci chorzy na porfirię, lub u których stwierdzono porfirię w wywiadzie rodzinnym, powinni być pod ścisłą obserwacją lekarza podczas leczenia produktem GONAL-f. Pogorszenie stanu choroby lub wystąpienie pierwszych jej objawów może być wskazaniem do przerywania leczenia.

Leczenie kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia powinno się określić dokładnie przyczynę niepłodności i wykluczyć ewentualne przeciwwskazania do zajścia w ciążę. Szczególnie należy przeprowadzić badanie w kierunku niedoczynności tarczycy, niedoboru hormonów kory nadnerczy, hiperprolaktynemii i zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych, zarówno w leczeniu braku owulacji, jak i dla potrzeb technik wspomaganego rozrodu ART, może wystąpić powiększenie jajników lub zespół nadmiernej stymulacji jajników. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia, zmniejsza częstość występowania tego typu powikłań. W celu dokładnej interpretacji wskaźników rozwoju i dojrzewania pęcherzyka lekarz powinien być doświadczony w interpretacji odpowiednich testów.

W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie wrażliwości jajników na produkt GONAL-f, jeżeli jest on podawany z lutropiną alfa. Jeśli zwiększenie dawki FSH jest konieczne, dawkę należy zwiększyć o 37,5 j.m. do 75 j.m. co 7 do 14 dni.

Nie wykonywano bezpośrednich badań porównawczych produktu GONAL-f/LH i ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej (hMG). Porównanie z danymi historycznymi wskazuje, że wskaźnik owulacji uzyskany z GONAL-f/LH jest podobny jak po stosowaniu hMG.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest pewnego stopnia powiększenie jajników. Jest ono częściej zauważane u kobiet z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez konieczności leczenia.

W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników OHSS to stan, który charakteryzuje się zwiększającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i rzadko w jamie osierdziowej.

W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, wzdęcia, znaczne powiększenie jajników, zwiększenie masy ciała, duszność, skąpomocz i dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą wykazać hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, prześiek opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. W bardzo rzadkich przypadkach przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego.

Do niezależnych czynników ryzyka rozwoju OHSS należą zespół policystycznych jajników, wysokie bezwzględne lub szybko rosnące stężenie estradiolu w surowicy krwi (np. > 900 pg/ml lub > 3 300 pmol/l w przypadku braku jajeczkowania; > 3 000 pg/ml lub > 11 000 pmol/l w przypadku ART) i duża ilość rozwijających się pęcherzyków jajnika (np. > 3 pęcherzyki o średnicy $\geq$ 14 mm w przypadku braku jajeczkowania; $\geq$ 20 pęcherzyków o średnicy $\geq$ 12 mm w przypadku ART).

Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu GONAL-f i schematu podawania może zmniejszyć ryzyko nadmiernej stymulacji jajników (patrz punkty 4.2 i 4.8). W celu wczesnego

rozpoznania czynników ryzyka zalecany jest monitoring cykli stymulacyjnych za pomocą kontroli ultrasonograficznej oraz oznaczania stężenia estradiolu.

Istnieją powody do przypuszczenia, że hCG odgrywa istotną rolę w wywoływaniu OHSS i że w przypadku zajścia w ciążę zespół ten może mieć cięższą postać i dłużej się utrzymywać. Dlatego w przypadku pojawienia się znaków nadmiernej stymulacji jajników, jak np. stężenie estradiolu w surowicy krwi wynoszące $> 5\,500\text{ pg/ml}$ lub $>20\,200\text{ pmol/l}$ i (lub) łącznie ≥ 40 pęcherzyków, zaleca się zaniechać stosowania hCG i poradzić pacjentce, aby nie odbywała stosunku płciowego lub zastosowała metody mechaniczne zabezpieczające przed zapłodnieniem przez co najmniej 4 dni. OHSS może nasilić się raptownie (w ciągu 24 godzin) lub w ciągu kilku dni i stać się ciężkim stanem klinicznym. Najczęściej występuje po przerwaniu leczenia hormonalnego i osiąga maksimum po około siedmiu do dziesięciu dni po leczeniu. Z tego powodu pacjentki powinny przebywać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po podaniu hCG.

W przypadku ART aspiracja pęcherzyków przed owulacją może zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji.

Łagodny lub umiarkowany OHSS zazwyczaj ustępuje samoistnie. Jeżeli wystąpi ciężki zespół nadmiernej stymulacji, zaleca się przerwać leczenie gonadotropinami, o ile jest wciąż kontynuowane, oraz hospitalizować pacjentkę i należy włączyć odpowiednie leczenie.

Ciąża mnoga

U pacjentek poddanych indukcji owulacji, częstość występowania ciąży mnogiej jest większa w porównaniu z naturalnym zapłodnieniem. W większości przypadków ciąży mnogich są to ciążę bliźniacze. Ciąża mnoga, szczególnie liczniejsza niż bliźniacza, zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych.

Aby zmniejszyć ryzyko występowania ciąży mnogich, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi jajników.

W przypadku ART ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakości i wieku pacjentki.

Przed rozpoczęciem terapii pacjentki powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Utrata ciąży w wyniku poronienia lub niedonoszenia, występuje częściej u pacjentek poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyka do indukcji owulacji lub ART niż wskutek poczęcia naturalnego.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej jest większe, niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznych po ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonym schematom leczenia w celu leczenia niepłodności. Nie udowodniono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż w wypadku zapłodnienia naturalnego. Sądzi się, że jest to spowodowane różnicami w charakterystyce rodziców (np. wiekiem matki, charakterystyką nasienia) i ciążami mnogimi.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet niedawno lub obecnie przechodzących chorobę zakrzepowo-zatorową lub kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, leczenie gonadotropinami może zwiększyć ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet korzyści z leczenia gonadotropinami powinny być porównane ze stopniem ryzyka. Należy jednak wspomnieć, że sama ciąża, jak i OHSS niosą za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Leczenie u mężczyzn

Zwiększone stężenie endogennego FSH wskazuje na pierwotną niewydolność jąder. U takich pacjentów terapia produktem GONAL-f /hCG nie jest skuteczna. Produktu GONAL-f nie należy stosować, jeśli nie można uzyskać skutecznej odpowiedzi.

W celu oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się między innymi przeprowadzenie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii.

Zawartość sodu

Produkt GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu GONAL-f z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w wywołaniu owulacji (np. hCG, cytrynian klomifenu) może prowadzić do nasilenia odpowiedzi jajników, podczas gdy stosowanie agonistów lub antagonistów GnRH w celu wywołania braku wrażliwości przysadki mózgowej może zwiększać dawki produktu GONAL-f, potrzebne do uzyskania właściwej odpowiedzi jajników. Nie odnotowano znaczących klinicznie interakcji z innymi lekami podczas leczenia produktem GONAL-f.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wskazań do stosowania produktu GONAL-f w czasie ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że folitropina alfa wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogenne (patrz punkt 5.3).

W przypadku ekspozycji w trakcie ciąży dane kliniczne nie są wystarczające do wykluczenia wpływu teratogenne produktu GONAL-f.

Karmienie piersią

Produkt GONAL-f nie jest wskazany podczas karmienia piersią.

Płodność

Produkt GONAL-f jest wskazany do stosowania w niepłodności (patrz punkt 4.1).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zakłada się, że produkt GONAL-f nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, torbiele jajników oraz miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwihak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia).

Często zgłaszano łagodny lub umiarkowany zespół nadmiernej stymulacji jajników (OHSS), który należy traktować jako ryzyko wewnątrzpochodne procedury stymulacji. Do ciężkiego OHSS dochodzi niezbyt często (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4).

W celu określenia częstości stosowane są następujące definicje:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Leczenie u kobiet

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: Powikłania zakrzepowo-zatorowe, zwykle towarzyszące ciężkiemu OHSS (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Ból brzucha, wzdęcia brzucha, dolegliwości brzucha, nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: Torbiele jajników

Często: Łagodny lub umiarkowany OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami)

Niezbyt często: Ciężki OHSS (łącznie z towarzyszącymi objawami) (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Powikłanie ciężkiego OHSS

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Leczenie u mężczyzn

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Łagodne do ciężkich reakcje nadwrażliwości łącznie z reakcjami anafilaktycznymi i wstrząsem

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Zaostrzenie lub nasilenie astmy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Ginekomastia, żylaki powrózka nasiennego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, krwiak, obrzęk i (lub) podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia)

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane efekty przedawkowania produktu GONAL-f. Mimo to istnieje możliwość wystąpienia OHSS (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, gonadotropiny, kod ATC: G03GA05.

Najważniejszym działaniem wynikającym z pozajelitowego podania FSH u kobiet jest rozwój dojrzałych pęcherzyków Graafa. U kobiet z brakiem jajczkowania celem leczenia produktem GONAL-f jest rozwój pojedynczego dojrzałego pęcherzyka Graafa, z którego po podaniu hCG uwolni się komórka jajowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet

W badaniach klinicznych, pacjentki ze znacznym niedoborem FSH i LH były diagnozowane na podstawie stężenia LH w surowicy krwi $< 1,2 \text{ j.m./l}$ (wynik uzyskany w laboratorium centralnym). Jednakże trzeba się liczyć z tym, że wyniki pomiarów LH wykonywanych w różnych laboratoriach mogą się od siebie różnić.

W badaniach klinicznych porównujących r-hFSH (folitropina alfa) z produktami zawierającymi FSH uzyskiwany z moczu w ART (patrz tabela poniżej) oraz w indukcji owulacji GONAL-f był bardziej skuteczny od FSH uzyskiwanego z moczu w zakresie mniejszej dawki całkowitej i krótszego okresu leczenia wymaganego do wywołania dojrzałości pęcherzyków.

W ART mniejsza dawka całkowita produktu GONAL-f podawana przez krótszy okres leczenia w porównaniu z FSH uzyskiwanym z moczu prowadziła do większej liczby pobranych komórek jajowych w porównaniu do FSH uzyskiwanego z moczu.

Tabela: Wyniki badania GF 8407 (randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu GONAL-f z FSH z moczu w technikach rozrodu wspomaganego)

	GONAL-f (n = 130)	FSH z moczu (n = 116)
Liczba pobranych komórek jajowych	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Ilość wymaganych dni stymulacji FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Wymagana dawka całkowita FSH (liczba ampulek zawierających 75 j.m. FSH)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Konieczność zwiększenia dawki (%)	56,2	85,3

Różnice pomiędzy 2 grupami były statystycznie istotne ($p < 0,05$) dla wszystkich wymienionych kryteriów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn

Podawanie produktu GONAL-f w skojarzeniu z hCG przez co najmniej 4 miesiące u mężczyzn z niedoborem FSH prowadzi do pobudzenia spermatogenezy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Folitropina alfa podana dożylnie przenika do przestrzeni płynu pozakomórkowego z okresem półtrwania dla fazy początkowej wynoszącym około 2 godzin i jest wydalana z organizmu z okresem półtrwania dla fazy końcowej wynoszącym około 1 dnia. Objętość dystrybucji i całkowity klirens w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 10 l i 0,6 l/h. 1/8 dawki folitropiny alfa ulega wydaleniu w moczu.

Bezwzględna biodostępność leku po podaniu podskórnym wynosi około 70%. Po wielokrotnych podaniach folitropina alfa ulega 3-krotnej kumulacji, osiągając stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3-4 dni. Wykazano, że u kobiet z zahamowanym endogennym wydzielaniem gonadotropin, folitropina alfa skutecznie pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych oraz steroidogenezę, pomimo nieznaczalnego stężenia LH.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka, ponad te, które zostały opisane w innych punktach tej ChPL.

Donoszono o zaburzeniach płodności w wyniku zmniejszonej zdolności do zapłodnienia u szczurów, którym długotrwale podawano dawki farmakologiczne folitropiny alfa (≥ 40 j.m./kg/dobę).

Folitropina alfa podawana w dużych dawkach (≥ 5 j.m./kg/dobę) była przyczyną zmniejszonej ilości zdolnych do życia płodów, niewykazujących jednak objawów teratogenności, oraz była przyczyną dystocji podobnej do tej obserwowanej po stosowaniu ludzkiej menopauzalnej gonadotropiny otrzymywanej z moczu (hMG). Jednak w związku z tym, że produkt GONAL-f jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poloksamer 188
Sacharoza
Metionina
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan dwuwodny
m-krezol
Stężony kwas fosforowy
Wodorotlenek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt może być przechowywany przez 28 dni maksymalnie w temperaturze do 25°C. Pacjent powinien napisać na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f datę pierwszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed otwarciem i w czasie okresu ważności produkt leczniczy można wyjąć z lodówki, nie umieszczając go ponownie w lodówce, przez okres do 3 miesięcy w temperaturze do 25°C. Produkt musi być usunięty, jeśli nie został zużyty po 3 miesiącach.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,5 ml roztworu do wstrzykiwań w 3 ml wkładzie (szkło typu I) z tłokiem (guma halobutyłowa) oraz aluminiową nasadką z gumową częścią czarnego koloru.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny i 20 igieł do użycia z wstrzykiwaczem w celu wykonania wstrzyknięcia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz „Instrukcja stosowania”.

Nie stosować roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od dnia otwarcia.

Wkład z produktem GONAL-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml) jest tak zaprojektowany, że usunięcie go nie jest możliwe.

Wszystkie użyte igły należy usunąć po wykonaniu wstrzyknięcia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu należy usunąć po 28 dniach licząc od pierwszego otwarcia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/035

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 października 1995
Data przedłużenia pozwolenia: 20 października 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Merck Serono S.A.
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
SZWAJCARIA

lub

Merck S.L.
C/Batanes,
E-28760 Tres Cantos (Madrid)
Hiszpania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Serono S.p.A.,
Via delle Magnolie 15,
I-70026 Modugno (Bari)
Włochy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiołka zawiera 5,5 mikrogramów folitropiny alfa, co odpowiada 75 j.m. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 75 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metionina, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość: 1 ml wody do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiołka z 1 ml rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/005 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 fiolka z rozpuszczalnikiem.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 75 j.m.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1, 5, 10 FIOLEK I 1, 5, 10 AMPUŁKO-STRZYKAWEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 75 j.m.(5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 5,5 mikrogramów folitropiny alfa, co odpowiada 75 j.m. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 75 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metionina, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość: 1 ml wody do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z 1 ml rozpuszczalnika.

5 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
5 ampułko-strzykawk z 1 ml rozpuszczalnika.

10 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
10 ampułko-strzykawk z 1 ml rozpuszczalnika.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/025 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem.

EU/1/95/001/026 5 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
5 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem.

EU/1/95/001/027 10 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
10 ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Nr serii rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 75 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 75 J.M. (5,5 MIKROGRAMA)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 75 j.m. (5,5 µg), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 j.m. (5,5 µg)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA FIOŁCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dla produktu GONAL-f
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml/fiolka

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dla produktu GONAL-f
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml/ampułko-strzykawka

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 1050 j.m. / 1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda wielodawkowa fiołka zawiera 87 mikrogramów folitropiny alfa, co odpowiada 1 200 j.m.
Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Zawiera: Jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami zawiera: 2 ml wody do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z 2 ml rozpuszczalnika.
15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do wielokrotnych wstrzyknięć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Załączona ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami powinna być użyta wyłącznie do sporządzenia roztworu.
Fiołka zawierająca sporządzony roztwór powinna być używana wyłącznie przez jednego pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed sporządzeniem roztworu, nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć po upływie 28 dni.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/021 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem.

15 strzykawek jednorazowego użytku.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Nr serii rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 1050 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA FIOŁCE Z PRODUKTEM GONAL-F 1050 J.M./1,75 ML
(77 MIKROGRAMÓW/1,75 ML)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. DATA SPORZĄDZENIA ROZTWORU

Data:

5. NUMER SERII

Lot

**6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 200 j.m. (87 µg)/fiolkę

7. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml
Woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml/ampułko-strzykawka

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKOZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m. / 0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda wielodawkowa fiołka zawiera 44 mikrogramy folitropiny alfa, co odpowiada 600 j.m. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Zawiera: Jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami zawiera: 1 ml wody do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z 1 ml rozpuszczalnika.
6 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do wielokrotnych wstrzyknięć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Załączona ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami powinna być użyta wyłącznie do sporządzenia roztworu.
Fiołka zawierająca sporządzony roztwór powinna być używana wyłącznie przez jednego pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć po upływie 28 dni.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/031 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem.

6 strzykawek jednorazowego użytku.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Nr serii rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 450 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 450 J.M. / 0,75 ML
(33 MIKROGRAMY/0,75 ML)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. DATA SPORZĄDZENIA ROZTWORU

Data:

5. NUMER SERII

Lot

**6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

600 j.m. (44 µg) fiolkę

7. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu GONAL-f 450 j.m./0,75 ml
Woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml/ampułko-strzykawka

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda wielodawkowa fiołka zawiera 33 mikrogramy folitropiny alfa, co odpowiada 450 j.m. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 600 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
Zawiera: Jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami zawiera: 0,75 ml wody do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka z 0,75 ml rozpuszczalnika.
4 strzykawki jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach FSH.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do wielokrotnych wstrzyknięć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Załączona ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikami powinna być użyta wyłącznie do sporządzenia roztworu.
Fiołka zawierająca sporządzony roztwór powinna być używana wyłącznie przez jednego pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć po upływie 28 dni.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.

56 Marsh Wall

Londyn E14 9TP

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/032 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem.

4 strzykawki jednorazowego użytku.

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Nr serii rozpuszczalnika

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 300 j.m.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA FIOLCIE Z PRODUKTEM GONAL-F 300 J.M./0,50 ML
(22 MIKROGRAMY/0,50 ML)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. DATA SPORZĄDZENIA ROZTWORU

Data:

5. NUMER SERII

Lot

**6. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

450 j.m. (33 µg) /fiolkę

7. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
TEKST ETYKIETY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik dla produktu GONAL-f 300 j.m./0,50 ml
Woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy 0,9%

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,75 ml/ampułka-strzykawka

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony zawiera 300 j.m. folitropiny alfa, co odpowiada 22 mikrogramom w 0,5 ml.
Folitropina alfa, 600 j.m./ml (co jest odpowiednikiem 44 mikrogramów/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony
8 igieł do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Nalepiona będzie etykieta z tekstem „Nowy wstrzykiwacz”.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany w temperaturze do 25°C do 3 miesięcy bez schładzania i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/033 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
8 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 300 j.m./0,5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zamieścić datę pierwszego użycia.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
GONAL-f 300 J.M./0,5 ML (22 MIKROGRAMY/0,5 ML) WSTRZYKIWACZ, TEKST
ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWAŃ Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 j.m./0,5 ml

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony zawiera 450 j.m. folitropiny alfa, co jest odpowiednikiem 33 mikrogramów w 0,75 ml.
Folitropina alfa, 600 j.m./ml (co jest odpowiednikiem 44 mikrogramów/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony
12 igieł do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Nalepiona będzie etykieta z tekstem „Nowy wstrzykiwacz”.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany w temperaturze do 25°C do 3 miesięcy bez schładzania i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/034 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
12 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 450 j.m./0,75 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zamieścić datę pierwszego użycia.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
**GONAL-f 450 J.M./0,75 ML (33 MIKROGRAMY/0,75 ML) WSTRZYKIWACZ, TEKST
ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWAŃ Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

450 j.m./0,75 ml

6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZE WSTRZYKIWACZEM PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GONAL-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony zawiera 900 j.m. folitropiny alfa, co jest odpowiednikiem 66 mikrogramów w 1,5 ml.
Folitropina alfa, 600 j.m./ml (co jest odpowiednikiem 44 mikrogramów/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Poloksamer 188, sacharoza, metionina, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.
1 wielodawkowy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony
20 igieł do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Nalepiona będzie etykieta z tekstem „Nowy wstrzykiwacz”.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z zachowaniem okresu ważności, lek może być przechowywany w temperaturze do 25°C do 3 miesięcy bez schładzania i musi być potem zniszczony.

Po otwarciu lek może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze do 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Serono Europe Ltd.
56 Marsh Wall
Londyn E14 9TP
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/95/001/035 roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
20 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

gonal-f 900 j.m./1,5 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA WSTRZYKIWACZU

GONAL-f 900 j.m./1,5 ml

Na każdym wstrzykiwaczu umieszczona będzie etykieta, na której pacjent może zamieścić datę pierwszego użycia.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
**GONAL-f 900 J.M./1,5 ML (66 MIKROGRAMÓW/1,5 ML) WSTRZYKIWACZ, TEKST
ETYKIETY UMIESZCZONEJ NA WSTRZYKIWACZU**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

GONAL-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Termin ważności po pierwszym użyciu: 28 dni

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWAŃ Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

900 j.m./1,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej

dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę).
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki (Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i roztwór) i stosować się do nich.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żyłaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Lek należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Lek GONAL-f nie może być podawany w mieszaninie z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu, z wyjątkiem lutropiny alfa. Badania wykazują, że te dwa leki mogą być mieszane i podawane razem, bez żadnej szkody dla obu produktów.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- Każda fiolka zawiera 5,5 mikrograma folitropiny alfa.
- Po przygotowaniu końcowego roztworu do wstrzykiwań w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 75 j.m. (5,5 mikrograma) folitropiny alfa.

- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metioninę, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szklanej fiolce.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty, bezbarwny płyn w szklanej fiolce zawierającej 1 ml.
- Lek GONAL-f jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákové nábřeží 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

- W tym punkcie jest opisane, jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

2. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

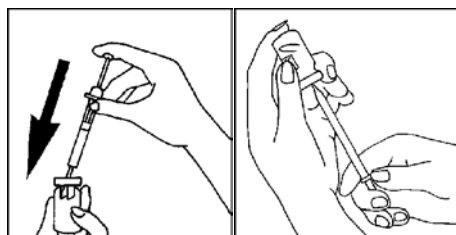
- jedna fiolka z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn)
- jedna fiolka z lekiem GONAL-f (biały proszek)
- jedna igła do przygotowania roztworu
- jedna cienka igła do wstrzyknięcia podskórnego

Niezawarte w opakowaniu:

- dwa gaziki nasączone alkoholem
- jedna pusta strzykawka
- pojemnik na odpady

3. Przygotować roztwór do wstrzykiwań

- Zdjąć zabezpieczające wieczko z fiolki z rozpuszczalnikiem.
- Przymocować igłę do przygotowania roztworu do pustej strzykawki
- Nabrać odrobinę powietrza do strzykawki, przesuwając tłok w pobliże oznakowania 1 ml.
- Następnie wprowadzić igłę do fiolki z rozpuszczalnikiem i naciskając tłok wtłoczyć powietrze do fiolki.
- Trzymając fiolkę korkiem w dół nabrać cały rozpuszczalnik.
- Wyjąć strzykawkę z fiolki i ostrożnie położyć strzykawkę. Nie dotykać igły i nie pozwolić, aby igła dotykała jakiegokolwiek powierzchni.



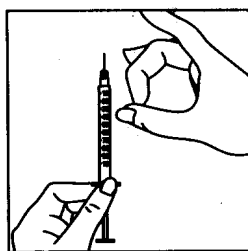
- Przygotować roztwór do wstrzykiwań: Zdjąć zabezpieczające wieczko z fiolki z proszkiem GONAL-f, wziąć strzykawkę i powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem. Delikatnie poobrać fiolkę bez usuwania z niej strzykawki. Nie wstrząsać. Po rozpuszczeniu proszku (co zwykle następuje natychmiast), należy sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera nierozpuszczalnych drobin. Obrócić fiolkę do góry dnem i nabrać roztwór z powrotem do strzykawki.

(W przypadku, gdy została przepisana więcej niż jedna fiolka leku GONAL-f, należy powoli ponownie wstrzyknąć roztwór do kolejnej fiolki, do momentu aż przepisana liczba fiolek z proszkiem zostanie rozpuszczona w roztworze. Jeżeli oprócz leku GONAL-f została przepisana także lutropina alfa, można mieszać oba leki, zamiast wstrzykiwać każdy lek osobno. Po rozpuszczeniu proszku

lutropiny alfa, nabrać roztwór do strzykawki i wstrzyknąć go do fiołki zawierającej lek GONAL-f. Po rozpuszczeniu się proszku, nabrać roztwór z powrotem do strzykawki. Należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie stosować, jeżeli nie jest on przejrzysty. W 1 ml rozpuszczalnika można rozpuścić do trzech fiołek z proszkiem.)

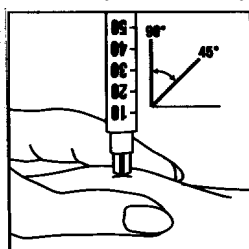
4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

- Zmienić igłę na cieńszą.
- Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza: jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, to strzykawkę należy ustawić igłą do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się na górze. Nacisnąć tłok tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



5. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



6. Po wstrzyknięciu

Wyrzucić wszystkie użyte przedmioty: niezwłocznie po zakończeniu wstrzyknięcia wszystkie zużyte igły i puste pojemniki szklane wyrzucić bezpiecznie, najlepiej do pojemnika na odpady. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 75 j.m. (5,5 mikrograma), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej

dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę).
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki (Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i roztwór) i stosować się do nich.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żyłaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Lek należy użyć natychmiast po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Lek GONAL-f nie może być podawany w mieszaninie z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu, z wyjątkiem lutropiny alfa. Badania wykazują, że te dwa leki mogą być mieszane i podawane razem, bez żadnej szkody dla obu produktów.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- Każda fiolka zawiera 5,5 mikrograma folitropiny alfa.
- Po przygotowaniu końcowego roztworu do wstrzykiwań w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 75 j.m. (5,5 mikrograma) folitropiny alfa.

- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, metioninę, polisorbat 20, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szklanej fiole.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty, bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce zawierającej 1 ml.
- Lek GONAL-f jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 5 lub 10 fiolek z proszkiem i odpowiednią liczbę ampułko-strzykawek z rozpuszczalnikiem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubliana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákové nábřeží 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

- W tym punkcie jest opisane, jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

2. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

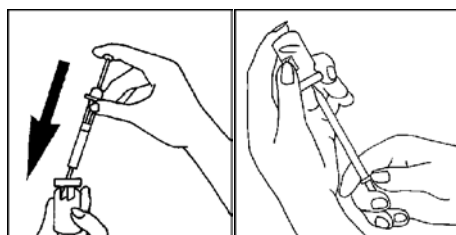
- jedna ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn)
- jedna fiolka z lekiem GONAL-f (biały proszek)
- jedna igła do przygotowania roztworu
- jedna cienka igła do wstrzyknięcia podskórnego

Niezawarte w opakowaniu:

- dwa gaziki nasączone alkoholem
- pojemnik na odpady

3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

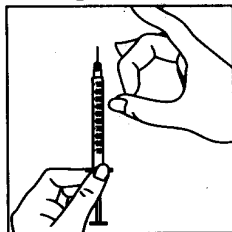
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampulko-strzykawki.
- Przymocować igłę do przygotowania roztworu do ampulko-strzykawki, wprowadzić ją do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik. Zamieszać delikatnie bez wyjmowania strzykawki. Nie potrząsać.
- Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Obrócić fiolkę do góry dnem i powoli pobrać roztwór z powrotem do ampulko-strzykawki, lekko pociągając za tłok.
- Wyjąć strzykawkę z fiolki i ostrożnie położyć strzykawkę. Nie dotykać igły i nie pozwolić, aby igła dotykała jakiegokolwiek powierzchni.



(W przypadku, gdy została przepisana więcej niż jedna fiolka leku GONAL-f, należy powoli ponownie wstrzyknąć roztwór do kolejnej fiolki, do momentu aż przepisana liczba fiolek z proszkiem zostanie rozpuszczona w roztworze. Jeżeli oprócz leku GONAL-f została przepisana także lutropina alfa, można zmieszać oba produkty, zamiast wstrzykiwać je osobno. Po rozpuszczeniu proszku lutropiny alfa, nabrać roztwór do strzykawki i wstrzyknąć go do fiolki zawierającej lek GONAL-f. Po rozpuszczeniu się proszku, nabrać roztwór z powrotem do strzykawki. Należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie stosować, jeżeli nie jest on przejrzysty. W 1 ml rozpuszczalnika można rozpuścić do trzech fiolek z proszkiem.)

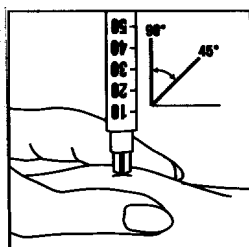
4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

- Zmienić igłę na cieńszą.
- Usunąć ze strzykawki wszystkie pęcherzyki powietrza: jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, to strzykawkę należy ustawić igłą do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się na górze. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



5. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, strzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



6. Po wstrzyknięciu

Wyrzucić wszystkie użyte przedmioty: niezwłocznie po zakończeniu wstrzyknięcia wszystkie zużyte igły i puste pojemniki szklane wyrzucić bezpiecznie, najlepiej do pojemnika na odpady. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
 3. Jak stosować lek GONAL-f
 4. Możliwe działania niepożądane
 5. Jak przechowywać lek GONAL-f
 6. Inne informacje
- Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, doajajowodowe podanie gamet lub doajajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej

dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę). Przygotowany roztwór można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki (Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i roztwór) i stosować się do nich.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żyłaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Po przygotowaniu roztwór może być przechowywany do 28 dni.

- Na fiołce z lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy roztwór został przygotowany.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować roztworu leku GONAL-f po upływie 28 dni.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml) nie może być mieszany z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu.

GONAL-f 1050 j.m./1,75 ml (77 mikrogramów/1,75 ml) nie może być łączony z innymi postaciami leku GONAL-f w tym samym wstrzyknięciu.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- Każda fiolka zawiera 1 200 j.m. folitropiny alfa.
- Po rekonstytucji 1 050 j.m. (77 mikrogramów) folitropiny alfa znajduje się w 1,75 ml roztworu, co oznacza, że w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szlonej fiolce wielodawkowej.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce zawierającej 2 ml.
- Lek GONAL-f jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem oraz 15 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

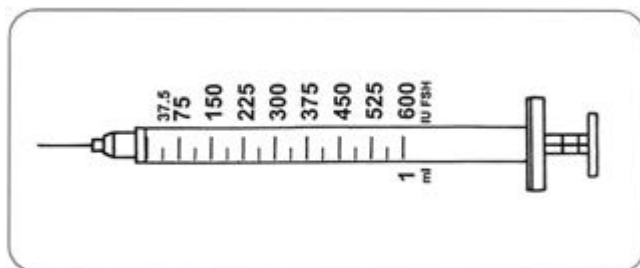
- W tym punkcie jest opisane, jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

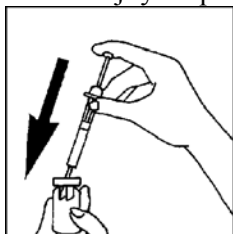
2. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- dwa gaziki nasączone alkoholem
- ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn)
- fiolka z proszkiem GONAL-f (biały proszek)
- jedna pusta strzykawka (patrz rys. na dole)



3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

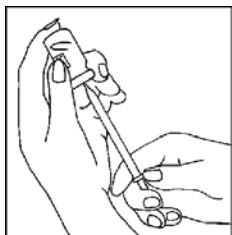
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampulko-strzykawki.
- Wziąć ampulko-strzykawkę, wprowadzić igłę do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
- Wyjąć strzykawkę do sporządzania roztworu z fiolki i wyrzucić ją (nałożyć wieczko zabezpieczające w celu uniknięcia obrażeń).
- Fiolka zawiera kilka dawek leku GONAL-f. Należy ją zachować przez kilka dni i pobierać z niej tylko przepisaną dzienną dawkę.



4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

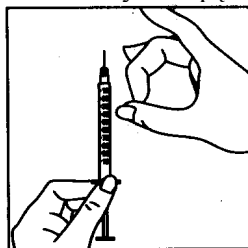
- Obracać delikatnie fiolkę z lekiem GONAL-f przygotowaną w kroku 3, nie potrząsać. Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Wziąć strzykawkę i napełnić ją powietrzem pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

- Następnie wprowadzić igłę do fiolki, trzymając fiolkę korkiem w dół i wprowadzić powietrze do fiolki.
- Pobrać przepisaną dawkę leku GONAL-f do strzykawki do podawania leku pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).



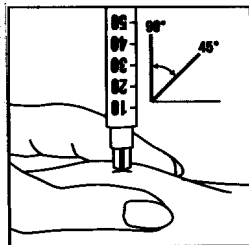
5. Usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza

- Jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, to strzykawkę należy ustawić igłą do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się na górze. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



6. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



7. Po wstrzyknięciu

- Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady wszystkie zużyte strzykawki.
- Przechowywać szklaną fiolkę z przygotowanym roztworem w bezpiecznym miejscu. Może ona być ponownie potrzebna. Przygotowany roztwór jest do wyłącznego użytku przez osobę, której został przepisany i nie może być podany innym pacjentom.

- W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknień przygotowanego roztworu GONAL-f, powtórzyć kroki od 4 do 7.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramów/0,75 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
 3. Jak stosować lek GONAL-f
 4. Możliwe działania niepożądane
 5. Jak przechowywać lek GONAL-f
 6. Inne informacje
- Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej

dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę). Przygotowany roztwór można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki (Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i roztwór) i stosować się do nich.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żyłaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Po przygotowaniu roztwór może być przechowywany do 28 dni.

- Na fiołce z lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy roztwór został przygotowany.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować roztworu leku GONAL-f po upływie 28 dni.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml) nie może być mieszany z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu.

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml) nie może być łączony z innymi postaciami leku GONAL-f w tym samym wstrzyknięciu.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- Każda fiolka zawiera 600 j.m. folitropiny alfa.
- Po rekonstytucji 450 j.m. (33 mikrogramów) folitropiny alfa znajduje się w 0,75 ml roztworu, co oznacza, że w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szlonej fiolce wielodawkowej.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce zawierającej 1 ml.
- Lek GONAL-f jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem oraz 6 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

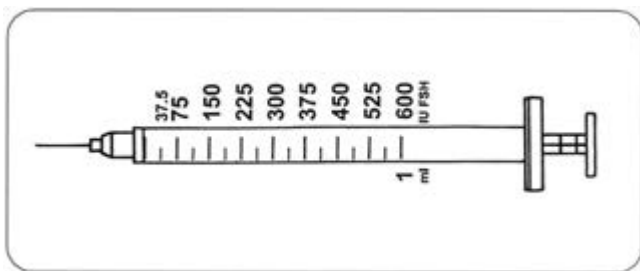
- W tym punkcie jest opisane, jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

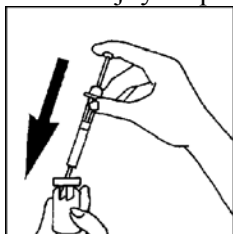
2. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- dwa gaziki nasączone alkoholem
- ampulko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn)
- fiolka z proszkiem GONAL-f (biały proszek)
- jedna pusta strzykawka (patrz rys. na dole)



3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

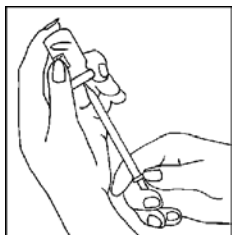
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampulko-strzykawki.
- Wziąć ampulko-strzykawkę, wprowadzić igłę do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
- Wyjąć strzykawkę do sporządzania roztworu z fiolki i wyrzucić ją (nałożyć wieczko zabezpieczające w celu uniknięcia obrażeń).
- Fiolka zawiera kilka dawek leku GONAL-f. Należy ją zachować przez kilka dni i pobierać z niej tylko przepisaną dzienną dawkę.



4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

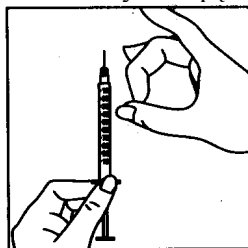
- Obracać delikatnie fiolkę z lekiem GONAL-f przygotowaną w kroku 3, nie potrząsać. Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Wziąć strzykawkę i napełnić ją powietrzem pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

- Następnie wprowadzić igłę do fiolki, trzymając fiolkę korkiem w dół i wprowadzić powietrze do fiolki.
- Pobrać przepisaną dawkę leku GONAL-f do strzykawki do podawania leku pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).



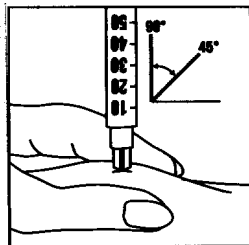
5. Usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza

- Jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, to strzykawkę należy ustawić igłą do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się na górze. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



6. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



7. Po wstrzyknięciu

- Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady wszystkie zużyte strzykawki.
- Przechowywać szklaną fiolkę z przygotowanym roztworem w bezpiecznym miejscu. Może ona być ponownie potrzebna. Przygotowany roztwór jest do wyłącznego użytku przez osobę, której został przepisany i nie może być podany innym pacjentom.

- W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknień przygotowanego roztworu GONAL-f, powtórzyć kroki od 4 do 7.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej

dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do podawania w postaci zastrzyku podskórnego (pod skórę). Przygotowany roztwór można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f, zanim pacjent będzie mógł wykonać samodzielne wstrzyknięcie.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z instrukcją na końcu niniejszej ulotki (Jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i roztwór) i stosować się do nich.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żyłaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przed sporządzeniem roztworu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Po przygotowaniu roztwór może być przechowywany do 28 dni.

- Na fiołce z lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy roztwór został przygotowany.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować roztworu leku GONAL-f po upływie 28 dni.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml) nie może być mieszany z innymi lekami w jednym wstrzyknięciu.

GONAL-f 300 j.m./0,50 ml (22 mikrogramy/0,50 ml) nie może być łączony z innymi postaciami leku GONAL-f w tym samym wstrzyknięciu.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- Każda fiolka zawiera 450 j.m. folitropiny alfa.
- Po rekonstytucji 300 j.m. (22 mikrogramów) folitropiny alfa znajduje się w 0,5 ml roztworu, co oznacza, że w każdym mililitrze roztworu zawartych jest 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa.
- Ponadto lek zawiera sacharozę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, stężony kwas fosforowy i wodorotlenek sodu.
- Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika, używanych do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
- Proszek to białe peletki w szlonej fiolce wielodawkowej.
- Rozpuszczalnik to przejrzysty bezbarwny płyn w ampułko-strzykawce zawierającej 0,75 ml.
- Lek GONAL-f jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem oraz 4 strzykawek jednorazowego użytku wyskalowanych w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10.
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Dunties iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

JAK PRZYGOTOWAĆ I STOSOWAĆ LEK GONAL-f, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK

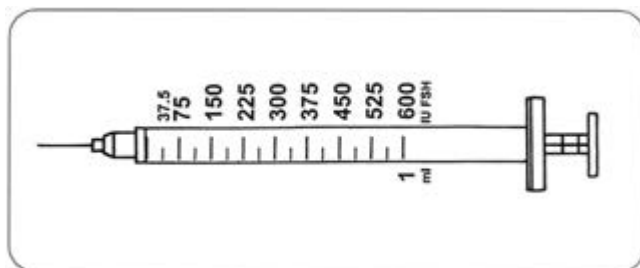
- W tym punkcie jest opisane, jak przygotować i stosować lek GONAL-f, proszek i rozpuszczalnik.
- Przed rozpoczęciem przygotowania należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

1. Umyć ręce i znaleźć czyste miejsce.

- Ważne jest, aby ręce i używane przedmioty były tak czyste jak to możliwe.
- Nadającym się miejscem jest czysty stół lub blat kuchenny.

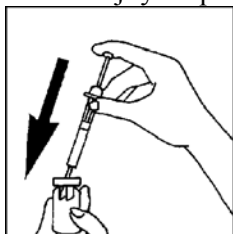
2. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- dwa gaziki nasączone alkoholem
- ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (przejrzysty płyn)
- fiolka z proszkiem GONAL-f (biały proszek)
- jedna pusta strzykawka (patrz rys. na dole)



3. Przygotować roztwór do wstrzyknięcia

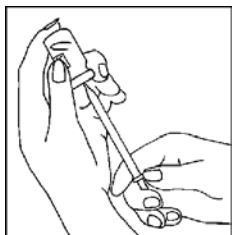
- Zdjąć wieczko zabezpieczające z fiolki z proszkiem i z ampulko-strzykawki.
- Wziąć ampulko-strzykawkę, wprowadzić igłę do fiolki z proszkiem i powoli wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem.
- Wyjąć strzykawkę do sporządzania roztworu z fiolki i wyrzucić ją (nałożyć wieczko zabezpieczające w celu uniknięcia obrażeń).
- Fiolka zawiera kilka dawek leku GONAL-f. Należy ją zachować przez kilka dni i pobierać z niej tylko przepisaną dzienną dawkę.



4. Przygotować strzykawkę do wstrzyknięcia

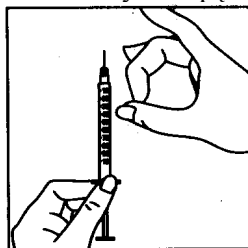
- Obracać delikatnie fiolkę z lekiem GONAL-f przygotowaną w kroku 3, nie potrząsać. Sprawdzić, czy powstały roztwór jest przejrzysty i nie zawiera żadnych cząstek stałych.
- Wziąć strzykawkę i napełnić ją powietrzem pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).

- Następnie wprowadzić igłę do fiolki, trzymając fiolkę korkiem w dół i wprowadzić powietrze do fiolki.
- Pobrać przepisaną dawkę leku GONAL-f do strzykawki do podawania leku pociągając tłok do właściwej dawki w jednostkach międzynarodowych (j.m. FSH).



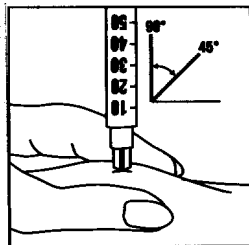
5. Usunąć ze strzykawki pęcherzyki powietrza

- Jeżeli widoczne są pęcherzyki powietrza, to strzykawkę należy ustawić igłą do góry i delikatnie pukać w strzykawkę, aż wszystkie pęcherzyki zbiorą się na górze. Nacisnąć tłok, tak by usunąć wszystkie pęcherzyki powietrza.



6. Wstrzyknąć dawkę

- Natychmiast wstrzyknąć przygotowany roztwór: lekarz prowadzący lub pielęgniarka doradzą wcześniej miejsce wstrzyknięcia (np. brzuch, przednia część uda). W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.
- Skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować gazikiem nasączonym alkoholem wykonując ruchy koliste.
- Mocno uchwycić fałd skóry i szybkim ruchem wprowadzić igłę pod skórę pod kątem 45° do 90°.
- Wstrzyknąć cały roztwór delikatnie naciskając na tłok. Nie podawać leku do naczyń żylnych. Nie spieszyć się, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki.
- Natychmiast wyciągnąć igłę i ruchem kolistym przetrzeć skórę gazikiem z alkoholem.



7. Po wstrzyknięciu

- Po zakończeniu wstrzyknięcia natychmiast wyrzucić do pojemnika na odpady wszystkie zużyte strzykawki.
- Przechowywać szklaną fiolkę z przygotowanym roztworem w bezpiecznym miejscu. Może ona być ponownie potrzebna. Przygotowany roztwór jest do wyłącznego użytku przez osobę, której został przepisany i nie może być podany innym pacjentom.

- W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknień przygotowanego roztworu GONAL-f, powtórzyć kroki od 4 do 7.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 300 j.m./0,5 ml (22 mikrogramy/0,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu

technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci zastrzyku podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany w temperaturze 25°C do 3 miesięcy bez ponownego zamrażania i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w tym czasie.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany.

- Po otwarciu produkt może być przechowywany poza lodówką przez maksymalnie 28 dni (w temperaturze do 25°C).
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- W 1 ml roztworu znajduje się 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 300 j.m. (22 mikrogramy) w 0,5 ml.
- Ponadto lek zawiera poloksamer 188, sacharozę, metioninę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 8 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

GONAL-f Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 300 j.m./0,5 ml

Instrukcja stosowania

SPIS TREŚCI

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego
3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia
4. Jak stosować dziennik leczenia
5. Ustawianie dawki
6. Wstrzyknięcie dawki
7. Po wstrzyknięciu
8. Dziennik leczenia (patrz tabela na końcu)

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

- Przed pierwszym zastosowaniem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednej osoby – nie może być używany przez nikogo innego.
- Liczby na wskaźniku dawki wyrażają jednostki międzynarodowe (j.m.). **Lekarz powiadamia pacjenta o ilości j.m., jakie będą codziennie wstrzykiwane.**
- **Lekarz/farmaceuta poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy z lekiem GONAL-f potrzebuje zastosować w czasie całego cyklu leczenia.**
- Do opakowania dołączony jest dziennik leczenia. Pacjent może zapisywać każde wstrzyknięcie podane ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego GONAL-f.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego

2.1. Umyć ręce

- Ważne jest, aby ręce i przedmioty używane w związku z przygotowaniem wstrzykiwacza były tak czyste jak to możliwe.

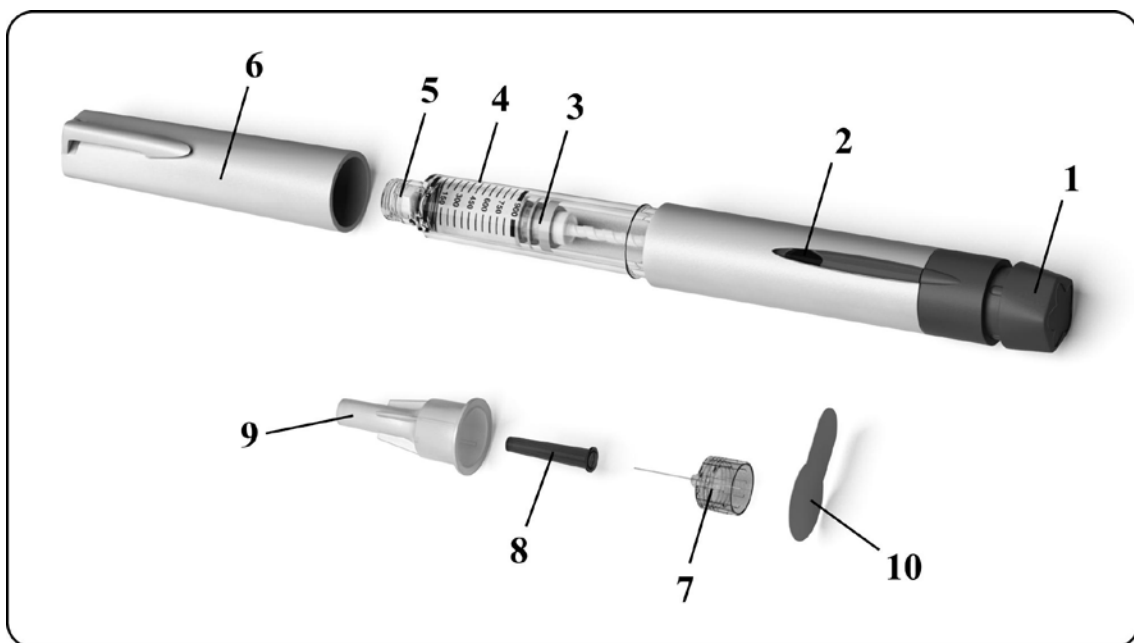
2.2. Znaleźć czyste miejsce

- Właściwym miejscem jest czysty stół lub blat.

2.3. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- gaziki nasączone alkoholem
- wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- igła

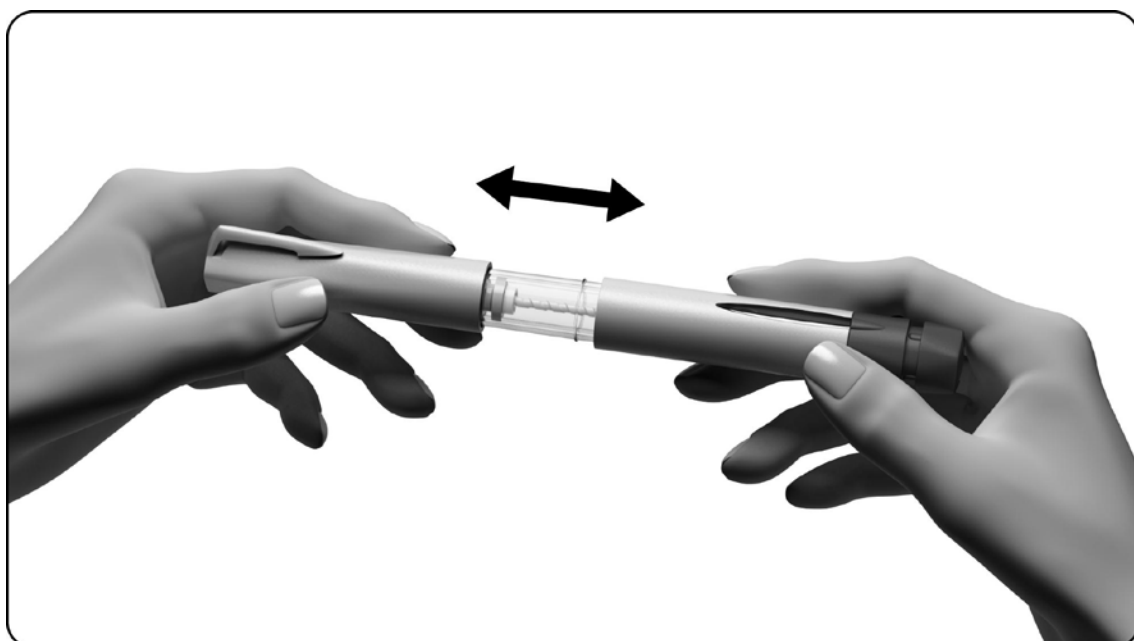
Poniżej przedstawiono schemat pokazujący wygląd wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego oraz podpisy z nazwami poszczególnych elementów:



- | | | | |
|----|------------------------------|-----|--|
| 1. | 1. pokrętło ustawiania dawki | 6. | 6. zewnętrzna nasadka wstrzykiwacza |
| 2. | 2. wskaźnik dawki | 7. | 7. wymienna igła |
| 3. | 3. tłok | 8. | 8. wewnętrzna osłona igły |
| 4. | 4. zbiornik wstrzykiwacza | 9. | 9. zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę |
| 5. | 5. gwintowany łącznik igły | 10. | 10. zrywane zabezpieczenie |

3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia

3.1 Zdjąć zewnętrzną nasadkę wstrzykiwacza



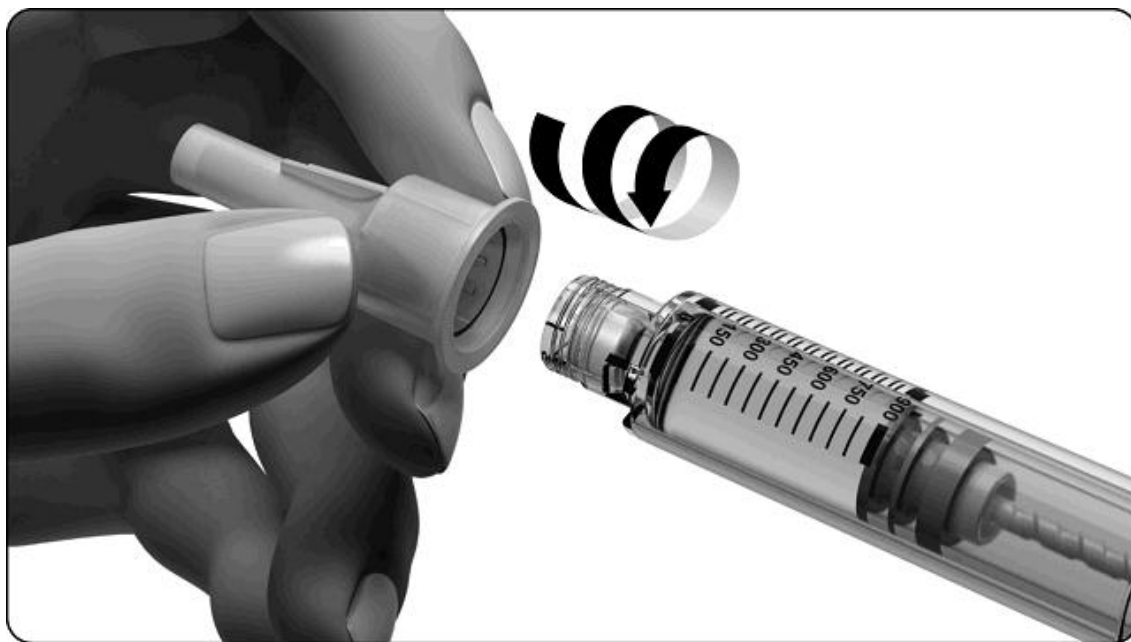
3.2 Nałożyć igłę

- Wziąć nową igłę – należy używać wyłącznie igieł jednorazowego użytku znajdujących się w opakowaniu z lekiem GONAL-f we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Upewnić się, że zrywane zabezpieczenie nie jest uszkodzone lub luźne.

UWAGA:

Jeśli zrywane zabezpieczenie jest uszkodzone lub luźne, igła nie nadaje się do użytku i należy wziąć inną. Należy usunąć nieużytą igłę z nałożoną zewnętrzną nasadką.

- Usunąć zrywane zabezpieczenie.
- Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę igły.
- Nałożyć na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę aż zostanie mocno przytwierdzona.



- Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę delikatnie ją ciągnąc. Pozostawić wewnętrzną osłonę igły na miejscu.
- Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę – będzie później potrzebna do usunięcia igły ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po wstrzyknięciu.

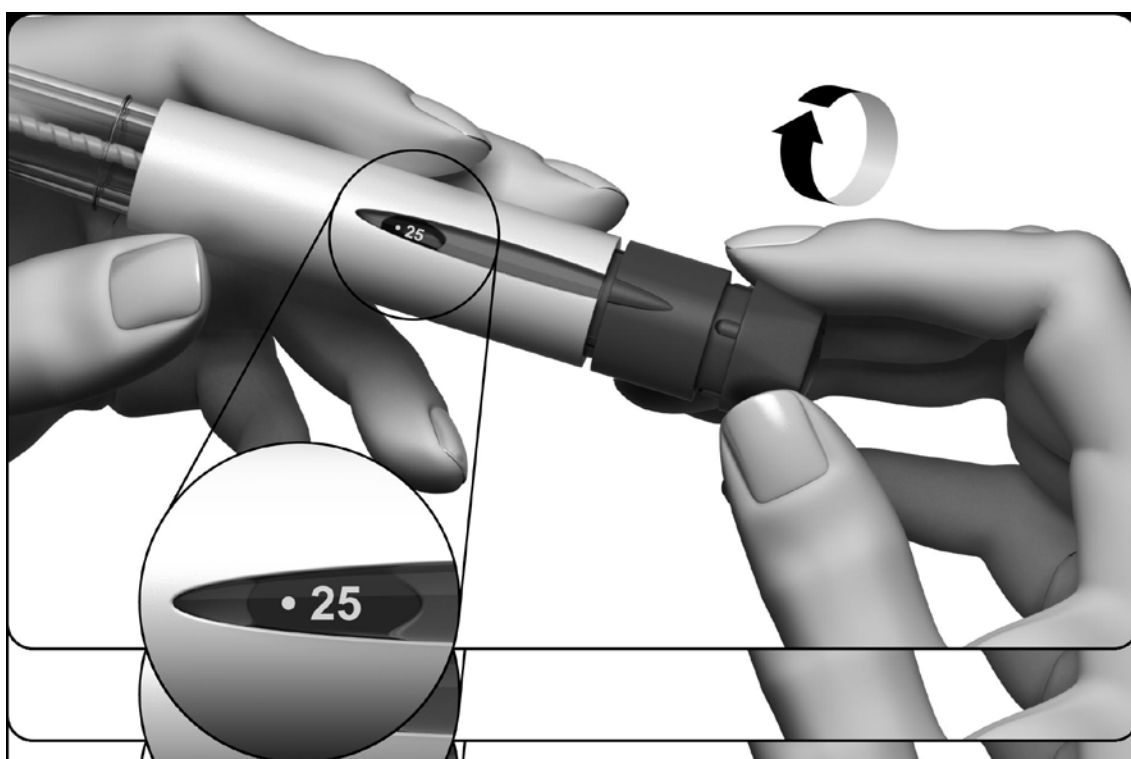
3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do pierwszego użytku:

- Przyjrzeć się uważnie zbiornikowi wstrzykiwacza.
- Jeśli nie ma dużego pęcherzyka powietrza, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia. Należy przejść bezpośrednio do punktu „3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza”.

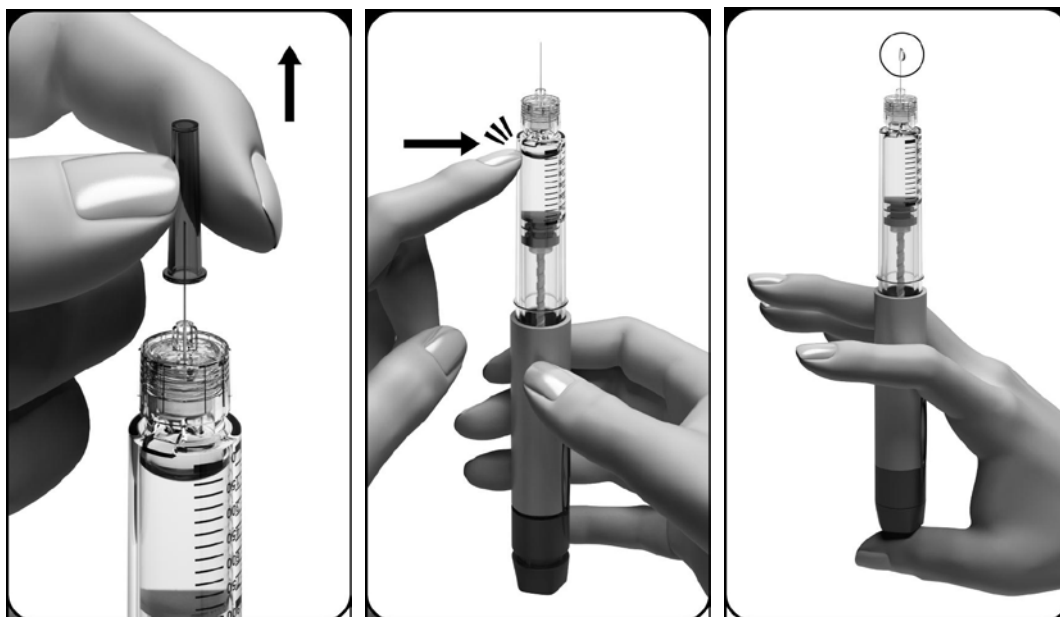
Pęcherzyk powietrza jest uznawany za duży, jeśli całkowicie wypełnia zbiornik wstrzykiwacza podczas trzymania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego igłą do góry (patrz rysunek). Jeśli widoczny jest duży pęcherzyk powietrza w zbiorniku, konieczne jest jego usunięcie. We wstrzykiwaczu mogą pozostać małe pęcherzyki powietrza, które są przyklejone do ścianki wewnętrznej zbiornika. Nie należy przejmować się małymi pęcherzykami powietrza, nie trzeba ich usuwać.



W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza:

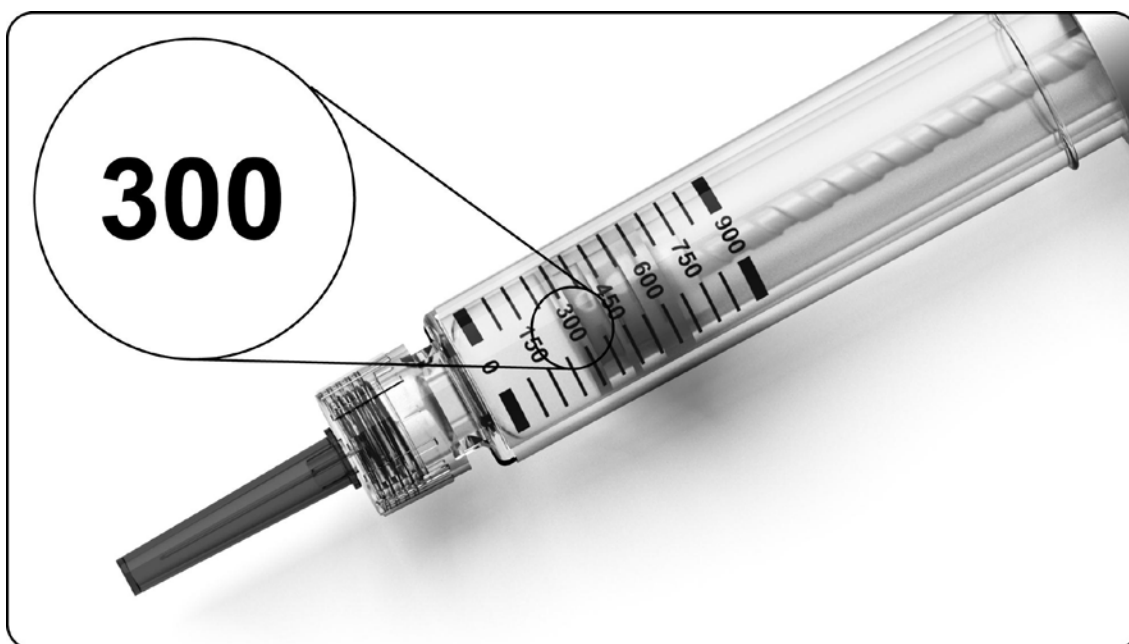


1. Delikatnie obrócić pokrętko ustawiania dawki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż do oznaczenia 25 poprzedzonego kropką (●) na wskaźniku dawki. W przypadku minięcia tego położenia należy po prostu obrócić z powrotem pokrętko ustawiania dawki aż do oznaczenia 25 i kropki (●).



2. Następnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i trzymać wstrzykiwacz z igłą skierowaną do góry.
3. Puknąć delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza, tak aby wszystkie pęcherzyki powietrza przesunęły się ku górze w kierunku igły. Z igłą nadal skierowaną do góry powoli nacisnąć maksymalnie pokrętko ustawiania dawki.
4. Musi pojawić się kropla płynu w ujściu strzykawki, co wskazuje, że wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przygotowany do użycia.
5. Jeśli nie jest widoczny płyn, można spróbować jeszcze raz (można tak zrobić maksymalnie dwa razy), rozpoczynając od 1 punktu „W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza” powyżej

3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza



Skala na przejrzystym zbiorniku wstrzykiwacza wskazuje liczbę jednostek międzynarodowych

pozostałego leku GONAL-f. W pokazanym przykładzie pozostało 300 j.m. Tych liczb NIE należy używać do ustawiania dawki.

4. Jak stosować dziennik leczenia

Od początku leczenia zalecane jest stosowanie dołączonego do opakowania dziennika leczenia w celu zapisywania ilości stosowanego za każdym razem leku GONAL-f. Pozwoli to na obliczenie, czy ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu jest wystarczająca lub czy konieczne jest użycie innego wstrzykiwacza, aby dokończyć następną dawkę.

Należy zapisać datę wstrzyknięcia. W pierwszej linijce tabeli zawartość wstrzykiwacza z lekiem GONAL-f jest już zapisana. Przepisaną dawkę należy zapisać w kolumnie „Dawka danego dnia” i odjąć dawkę przyjętą danego dnia od liczby w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”, aby uzyskać „Pozostałą zawartość wstrzykiwacza”. Liczbę tę należy zapisać w następnym rzędzie poniżej w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”.

Przykład dziennika leczenia:

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka danego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
1	10. 06. 2011	300	75	$300 - 75 = 225$
2	11. 06. 2011	225	75	$225 - 75 = 150$

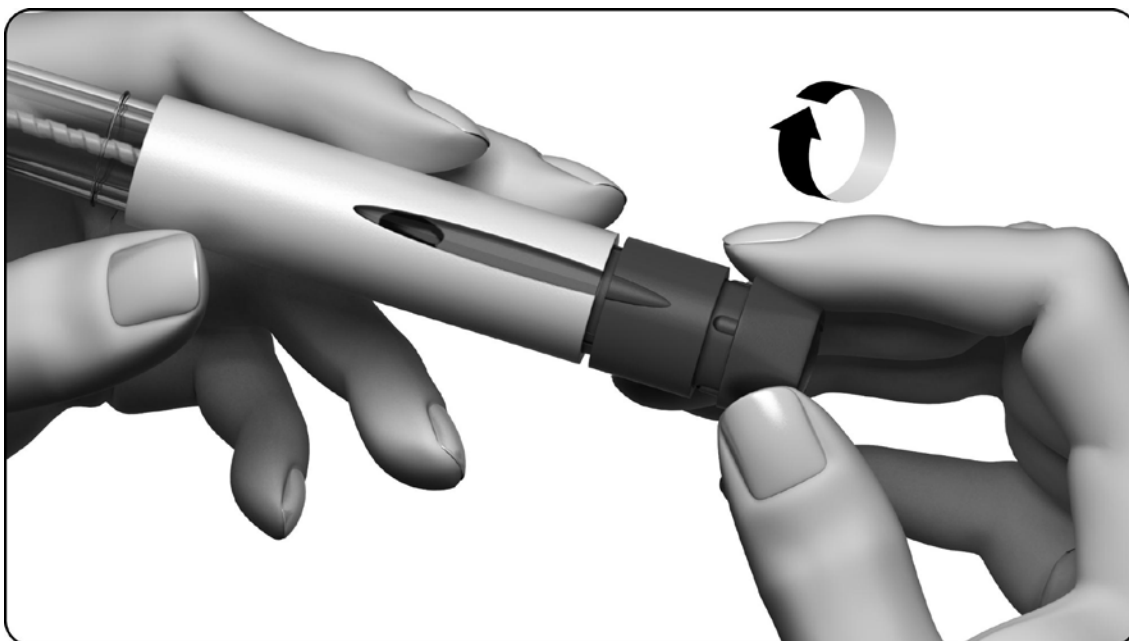
Jeśli okaże się, że ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu nie jest wystarczająca na następną dawkę dobową, można zrobić dwie rzeczy:

- wyrzucić wstrzykiwacz i wstrzyknąć całą dawkę przy użyciu nowego wstrzykiwacza; lub
- wstrzyknąć ilość leku GONAL-f pozostałą we wstrzykiwaczu. W celu dokończenia dawki nowym wstrzykiwaczem należy postępować według kroków opisanych powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego” do punktu „3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do wstrzyknięcia”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość i wstrzyknąć.

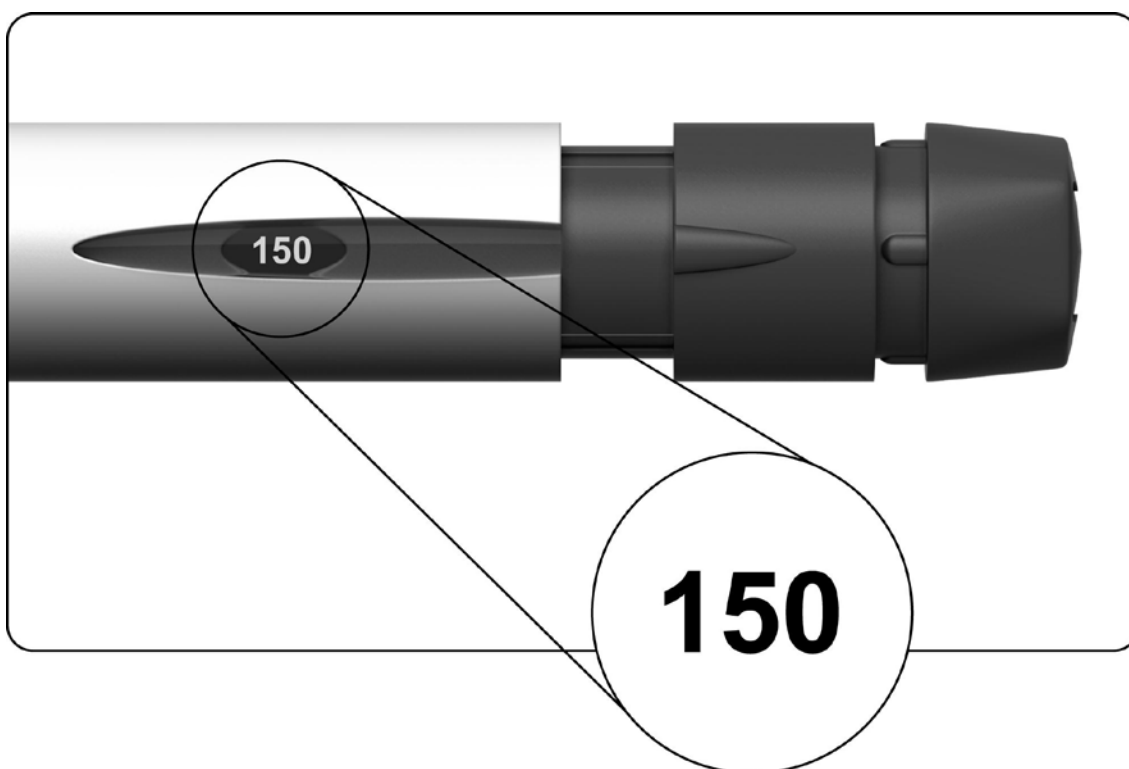
5. Ustawianie dawki

5.1 Ustawić potrzebną dawkę poprzez obrócenie pokrętła ustawiania dawki, aż na wskaźniku dawki możliwy będzie odczyt dawki przepisanej pacjentowi przez lekarza. Nie naciskać ani nie ciągnąć pokrętła ustawiania dawki podczas jego obracania.

Wstrzykiwacz GONAL-f zawiera 300 j.m. folitropiny alfa. Maksymalna dawka, jaką można ustawić, to 300 j.m. Najmniejsza dawka, jaką można ustawić, to 12,5 j.m.



- 5.2** W celu dostosowania dawki tarczę z dawką należy obrócić do przodu lub do tyłu. W przypadku minięcia dawki należy po prostu obrócić pokrętko ustawiania dawki z powrotem na prawidłową dawkę.

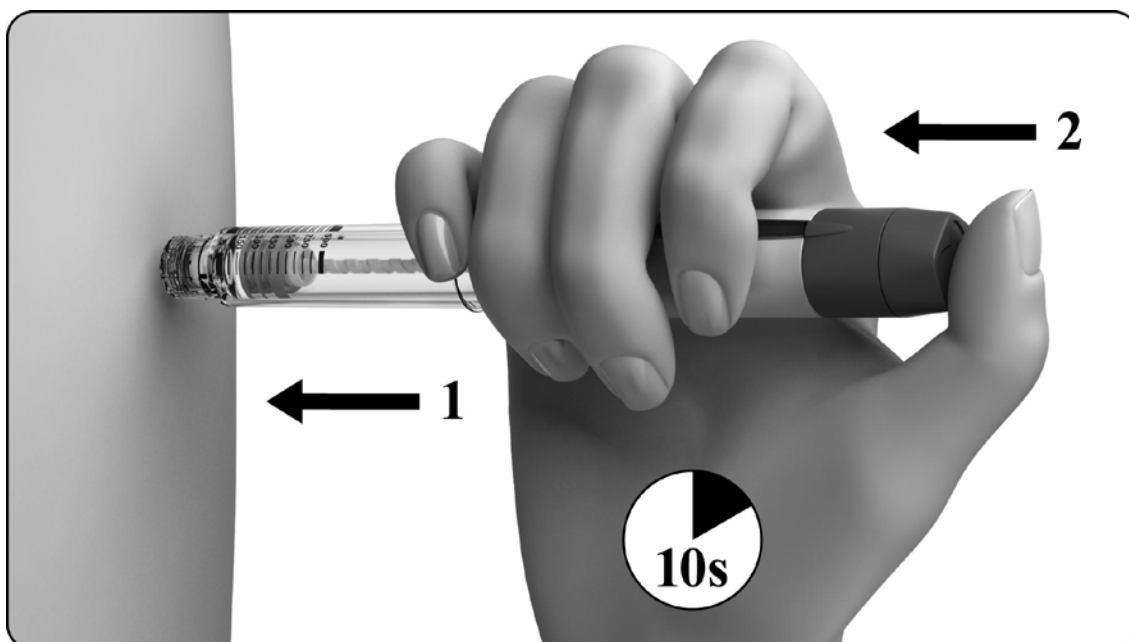


- 5.3** Przed przejściem do następnego kroku należy sprawdzić ustawioną dawkę. Wskaźnik dawki powinien teraz pokazywać dawkę przepisaną pacjentowi przez lekarza (w przykładzie pokazanym na zdjęciu to 150 j.m.).

6. Wstrzyknięcie dawki

- 6.1.** Wybrać miejsce wstrzyknięcia zgodnie z instrukcją lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.

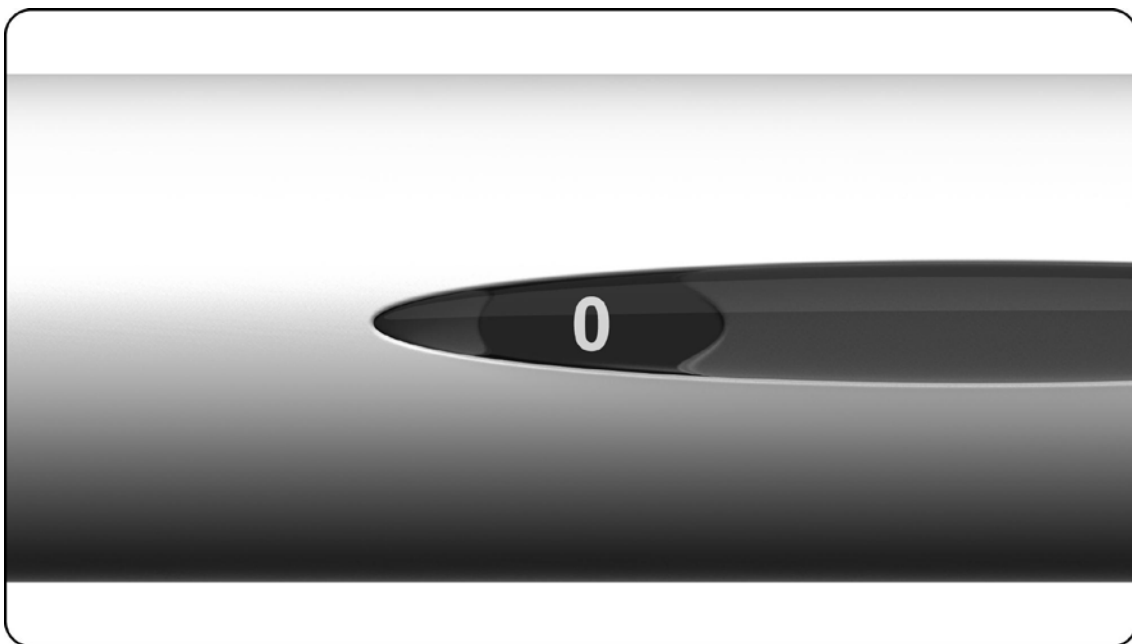
- 6.2. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- 6.3. Sprawdzić ponownie dawkę pokazaną na wskaźniku dawki. Jeśli nie jest to przepisana dawka, konieczne jest jej dostosowanie (patrz punkt „5. Ustawianie dawki”).
- 6.4. **Należy ostrożnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i wyrzucić ją, jeśli nie było to jeszcze zrobione w punkcie „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do pierwszego użytku” podczas usuwania powietrza.**
- 6.5. Należy użyć techniki, w jakiej pacjent został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
- Najpierw powoli wcisnąć igłę w skórę i następnie maksymalnie nacisnąć pokrętło ustawiania dawki w sposób pokazany na rysunku poniżej.
 - Należy pozostawić igłę pod skórą **i przytrzymać pokrętło ustawiania dawki wciśnięte przez co najmniej 10 sekund.**
 - **Liczba oznaczająca dawkę pokazana na wskaźniku dawki powróci na 0. Wskazuje to na dostarczenie całej dawki.**
 - Po 10 sekundach, przytrzymując pokrętło ustawiania dawki wciśnięte, należy wyjąć igłę ze skóry.



7. Po wstrzyknięciu

7.1 Upewnienie się, że podano całą dawkę

- **Sprawdzić, czy wskaźnik dawki wskazuje 0.** Potwierdza to, że podano prawidłowo całą dawkę.



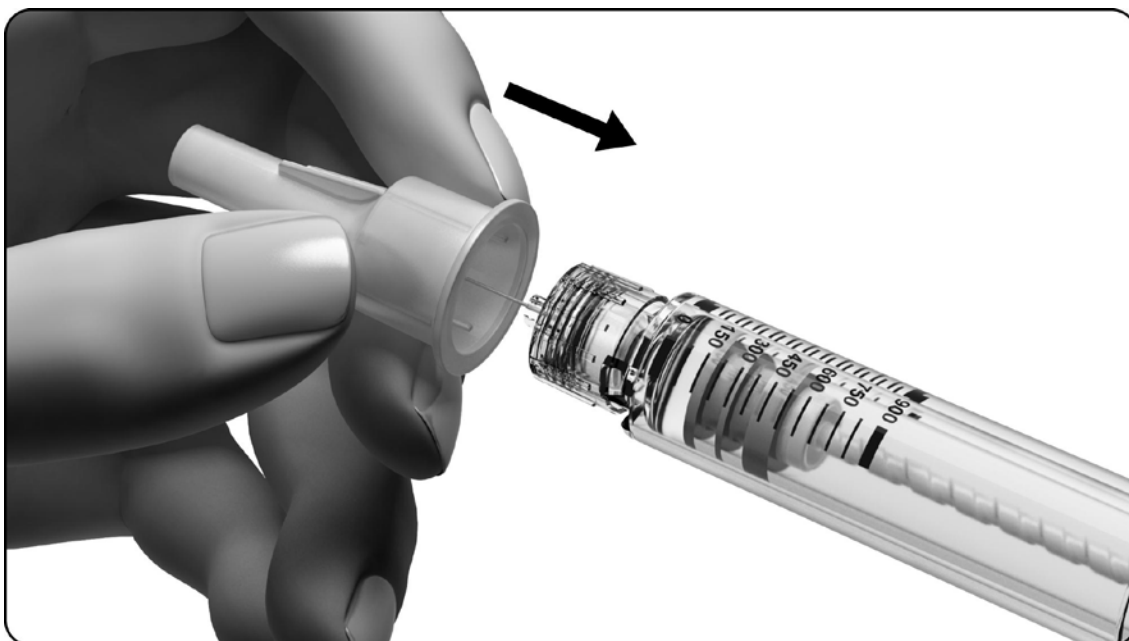
UWAGA:

Jeśli na wskaźniku dawki widoczna jest cyfra większa niż 0, oznacza to, że wstrzykiwacz półautomatyczny jest pusty i że nie podano całej dawki. W takim przypadku należy postępować w następujący sposób:

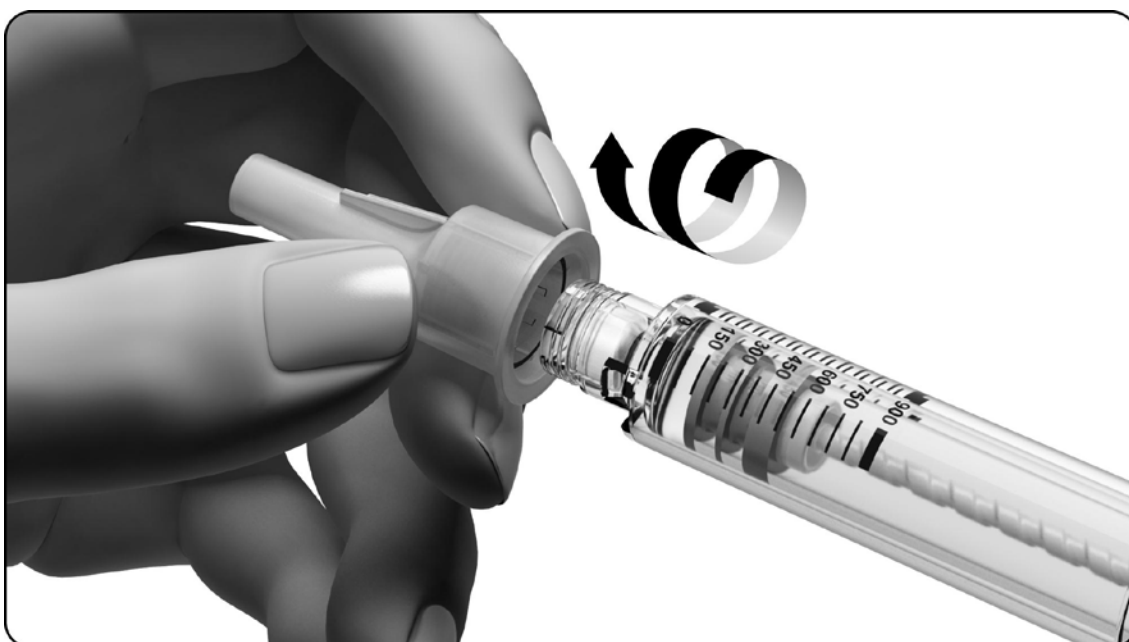
- *Liczba pokazana na wskaźniku dawki wskazuje **brakującą ilość** roztworu GONAL-f potrzebną do podania całej dawki. Jest to dawka, którą należy podać we wstrzyknięciu przy użyciu nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.*
- *W celu podania całej dawki należy postępować zgodnie z punktami opisanymi powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego” aż do punktu „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do pierwszego użyciu”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość wyświetlaną na pustym wstrzykiwaczu, który był właśnie skończony, i wstrzyknąć tę ilość przy użyciu nowego wstrzykiwacza.*

7.2 Zdjęcie igły

- Należy zdjąć igłę po każdym wstrzyknięciu.
 - Przytrzymać półautomatyczny wstrzykiwacz napełniony mocno na wysokości zbiornika.
 - Ostrożnie nałożyć zewnętrzną nasadkę ponownie na igłę.



Chwycić za zewnętrzną nasadkę igły i odkręcić igłę przekręcając w kierunku przeciwnym do kierunku ruchu wskazówek zegara.



- Należy uważać, aby nie ukłuć się igłą.
- Nigdy nie używać ponownie już używanych igieł. Nigdy nie dzielić się igłami z innymi osobami.
- Następnie nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą półautomatyczny wstrzykiwacz.
- Bezpiecznie usunąć użytą igłę. Należy zapytać się pielęgniarki lub farmaceuty, w jaki sposób usuwać niepotrzebne już wstrzykiwacze.

UWAGA:

Zawsze zdejmować igłę z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przed założeniem z powrotem nasadki wstrzykiwacza. Nigdy nie przechowywać wstrzykiwacza z nadal nałożoną igłą. Nasadka wstrzykiwacza nie pasuje do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z nałożoną igłą.

7.3. Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

- Najpierw należy zdjąć igłę i nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą wstrzykiwacz półautomatyczny zgodnie z opisem powyżej.
- Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny w bezpiecznym miejscu.
 - Najlepiej schować go do oryginalnego opakowania. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać się farmaceuty, w jaki sposób go usunąć.

8. DZIENNIK LECZENIA

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka danego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
		300		

Data zatwierdzenia Instrukcji stosowania:

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 450 j.m./0,75 ml (33 mikrogramy/0,75 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wagę, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu

technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci zastrzyku podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajeczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany w temperaturze 25°C do 3 miesięcy bez ponownego zamrażania i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w tym czasie.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany.

- Po otwarciu produkt może być przechowywany poza lodówką przez maksymalnie 28 dni (w temperaturze do 25°C).
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- W 1 ml roztworu znajduje się 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 450 j.m. (33 mikrogramy) w 0,75 ml.
- Ponadto lek zawiera poloksamer 188, sacharozę, metioninę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 12 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbaggasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lublana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 06 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

GONAL-f Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 450 j.m./0,75 ml

Instrukcja stosowania

SPIS TREŚCI

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego
3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia
4. Jak stosować dziennik leczenia
5. Ustawianie dawki
6. Wstrzyknięcie dawki
7. Po wstrzyknięciu
8. Dziennik leczenia (patrz tabela na końcu)

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

- Przed pierwszym zastosowaniem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednej osoby – nie może być używany przez nikogo innego.
- Liczby na wskaźniku dawki wyrażają jednostki międzynarodowe (j.m.). **Lekarz powiadamia pacjenta o ilości j.m., jakie będą codziennie wstrzykiwane.**
- **Lekarz/farmaceuta poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy z lekiem GONAL-f potrzebuje zastosować w czasie całego cyklu leczenia.**
- Do opakowania dołączony jest dziennik leczenia. Pacjent może zapisywać każde wstrzyknięcie podane ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego GONAL-f.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego

2.1. Umyć ręce

- Ważne jest, aby ręce i przedmioty używane w związku z przygotowaniem wstrzykiwacza były tak czyste jak to możliwe.

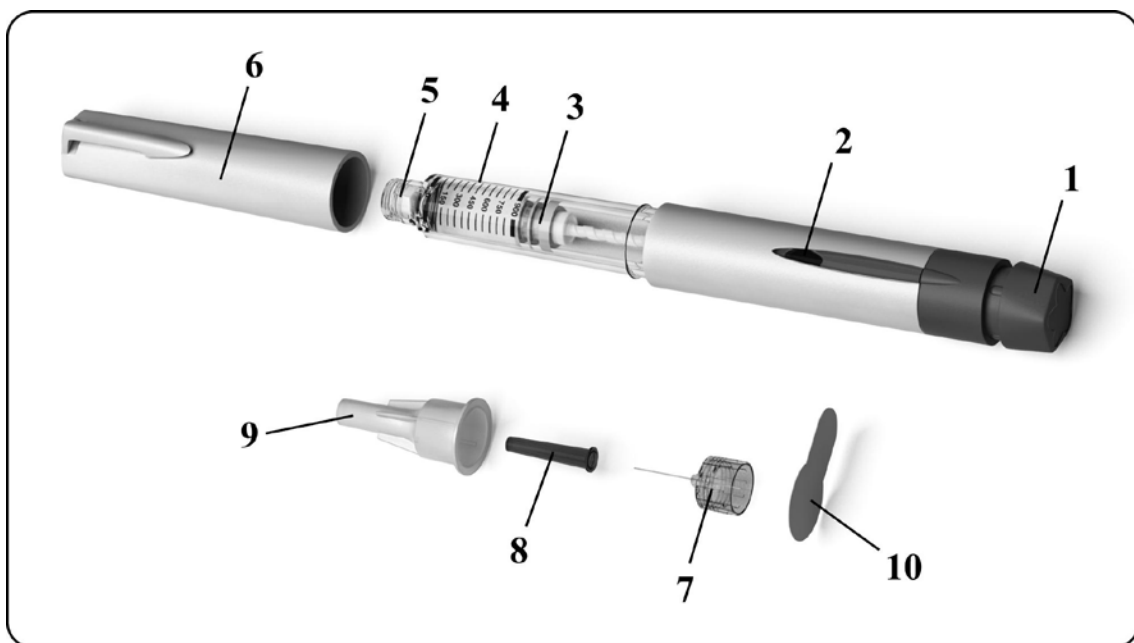
2.2. Znaleźć czyste miejsce

- Właściwym miejscem jest czysty stół lub blat.

2.3. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- gaziki nasączone alkoholem
- wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- igła

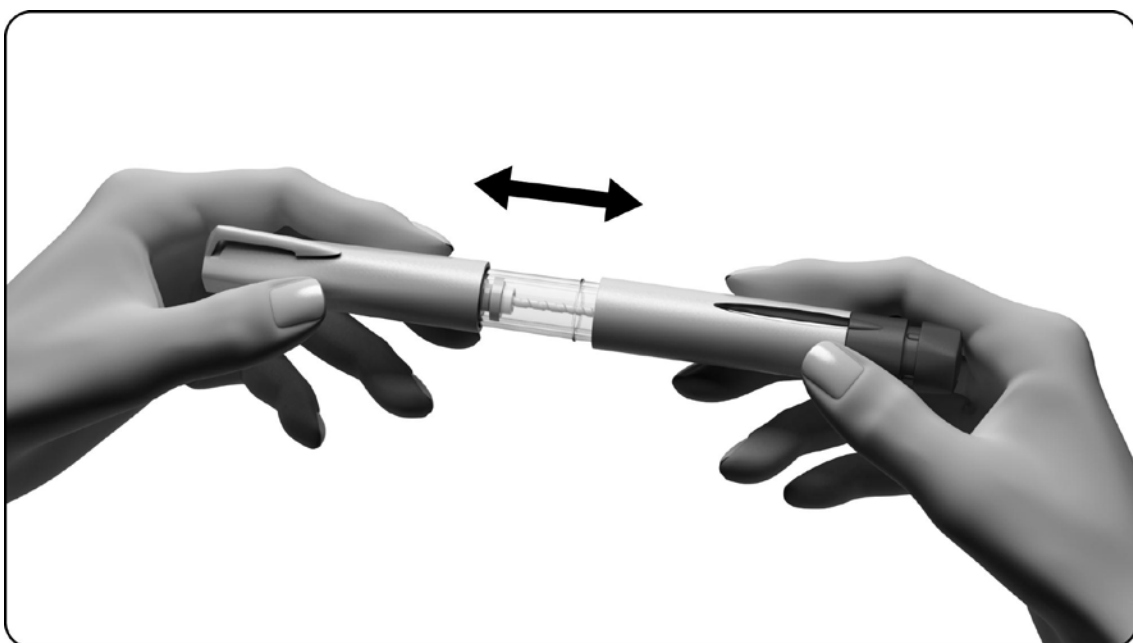
Poniżej przedstawiono schemat pokazujący wygląd wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego oraz podpisy z nazwami poszczególnych elementów:



- | | | | |
|----|------------------------------|-----|--|
| 1. | 1. pokrętło ustawiania dawki | 6. | 6. zewnętrzna nasadka wstrzykiwacza |
| 2. | 2. wskaźnik dawki | 7. | 7. wymienna igła |
| 3. | 3. tłok | 8. | 8. wewnętrzna osłona igły |
| 4. | 4. zbiornik wstrzykiwacza | 9. | 9. zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę |
| 5. | 5. gwintowany łącznik igły | 10. | 10. zrywane zabezpieczenie |

3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia

3.1 Zdjąć zewnętrzną nasadkę wstrzykiwacza



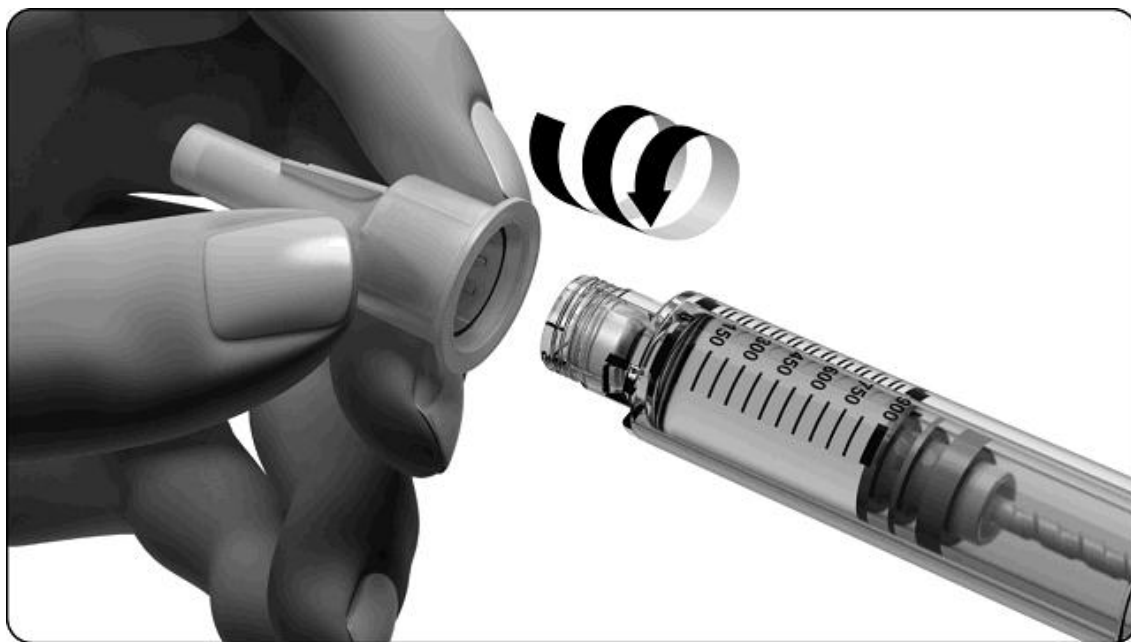
3.2 Nałożyć igłę

- Wziąć nową igłę – należy używać wyłącznie igieł jednorazowego użytku znajdujących się w opakowaniu z lekiem GONAL-f we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Upewnić się, że zrywane zabezpieczenie nie jest uszkodzone lub luźne.

UWAGA:

Jeśli zrywane zabezpieczenie jest uszkodzone lub luźne, igła nie nadaje się do użytku i należy wziąć inną. Należy usunąć nieużytą igłę z nałożoną zewnętrzną nasadką.

- Usunąć zrywane zabezpieczenie.
- Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę igły.
- Nałożyć na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę aż zostanie mocno przytwierdzona.



- Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę delikatnie ją ciągnąc. Pozostawić wewnętrzną osłonę igły na miejscu.
- Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę – będzie później potrzebna do usunięcia igły ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po wstrzyknięciu.

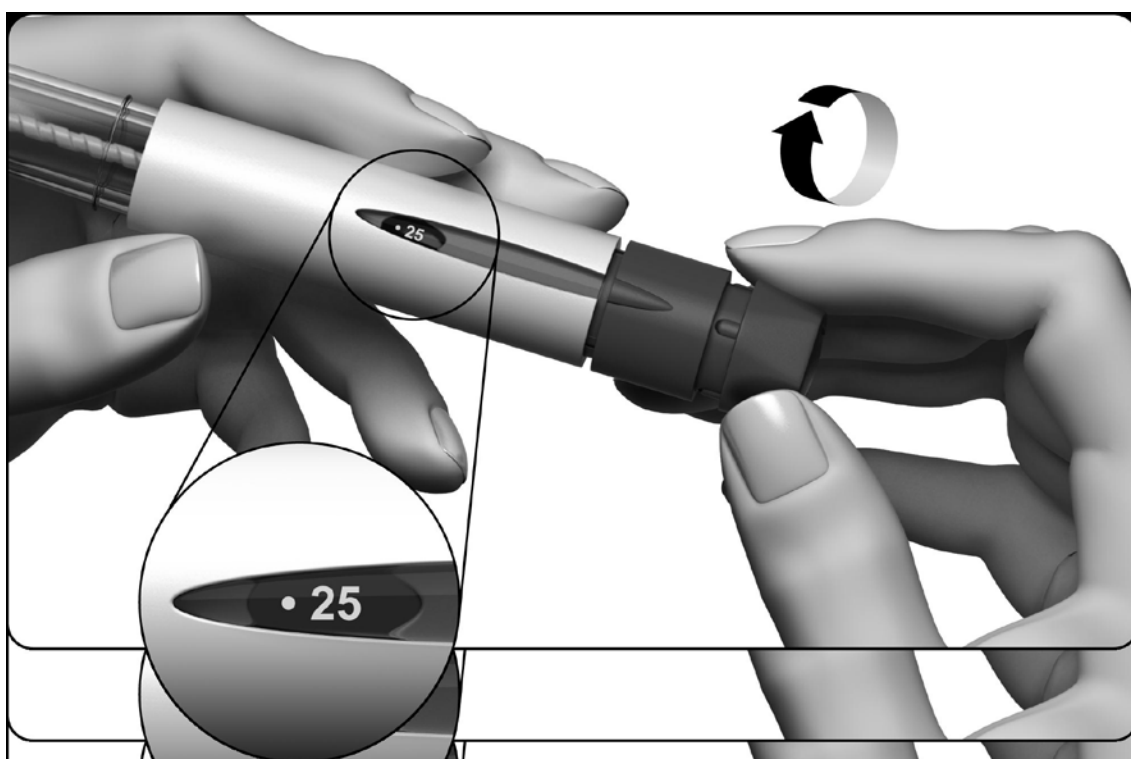
3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do pierwszego użytku:

- Przyjrzeć się uważnie zbiornikowi wstrzykiwacza.
- Jeśli nie ma dużego pęcherzyka powietrza, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia. Należy przejść bezpośrednio do punktu „3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza”.

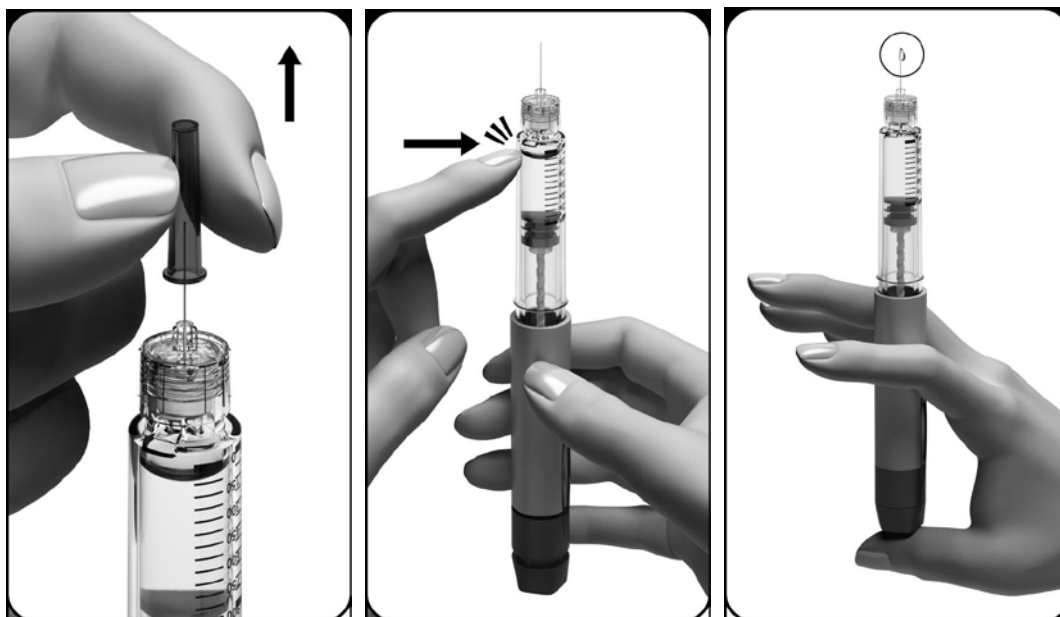
Pęcherzyk powietrza jest uznawany za duży, jeśli całkowicie wypełnia zbiornik wstrzykiwacza podczas trzymania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego igłą do góry (patrz rysunek). Jeśli widoczny jest duży pęcherzyk powietrza w zbiorniku, konieczne jest jego usunięcie. We wstrzykiwaczu mogą pozostać małe pęcherzyki powietrza, które są przyklejone do ścianki wewnętrznej zbiornika. Nie należy przejmować się małymi pęcherzykami powietrza, nie trzeba ich usuwać.



W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza:

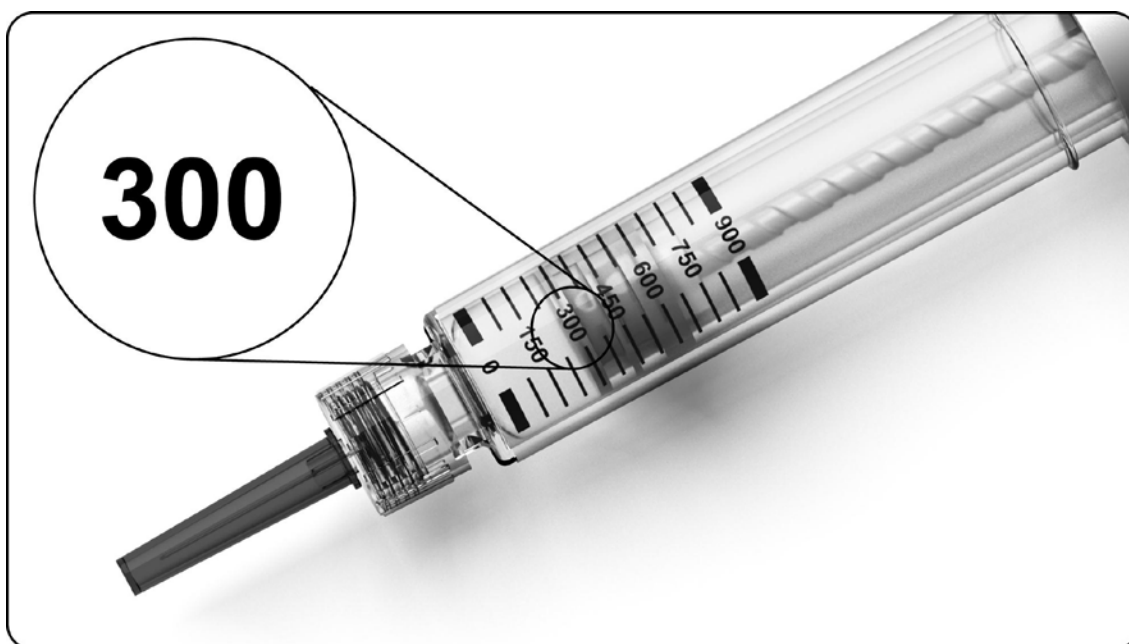


1. Delikatnie obrócić pokrętko ustawiania dawki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż do oznaczenia 25 poprzedzonego kropką (●) na wskaźniku dawki. W przypadku minięcia tego położenia należy po prostu obrócić z powrotem pokrętko ustawiania dawki aż do oznaczenia 25 i kropki (●).



2. Następnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i trzymać wstrzykiwacz z igłą skierowaną do góry.
3. Puknąć delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza, tak aby wszystkie pęcherzyki powietrza przesunęły się ku górze w kierunku igły. Z igłą nadal skierowaną do góry powoli nacisnąć maksymalnie pokrętko ustawiania dawki.
4. Musi pojawić się kropla płynu w ujściu strzykawki, co wskazuje, że wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przygotowany do użycia.
5. Jeśli nie jest widoczny płyn, można spróbować jeszcze raz (można tak zrobić maksymalnie dwa razy), rozpoczynając od 1 punktu „W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza” powyżej

3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza



Skala na przejrzystym zbiorniku wstrzykiwacza wskazuje liczbę jednostek międzynarodowych

pozostałego leku GONAL-f. W pokazanym przykładzie pozostało 300 j.m. **Tych liczb NIE należy używać do ustawiania dawki.**

4. Jak stosować dziennik leczenia

Od początku leczenia zalecane jest stosowanie dołączonego do opakowania dziennika leczenia w celu zapisywania ilości stosowanego za każdym razem leku GONAL-f. Pozwoli to na obliczenie, czy ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu jest wystarczająca lub czy konieczne jest użycie innego wstrzykiwacza, aby dokończyć następną dawkę.

Należy zapisać datę wstrzyknięcia. W pierwszej linijce tabeli zawartość wstrzykiwacza z lekiem GONAL-f jest już zapisana. Przepisaną dawkę należy zapisać w kolumnie „Dawka danego dnia” i odjąć dawkę przyjętą danego dnia od liczby w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”, aby uzyskać „Pozostałą zawartość wstrzykiwacza”. Liczbę tę należy zapisać w następnym rzędzie poniżej w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”.

Przykład dziennika leczenia:

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka danego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
1	10. 06. 2011	450	150	$450 - 150 = 300$
2	11. 06. 2011	300	150	$300 - 150 = 150$

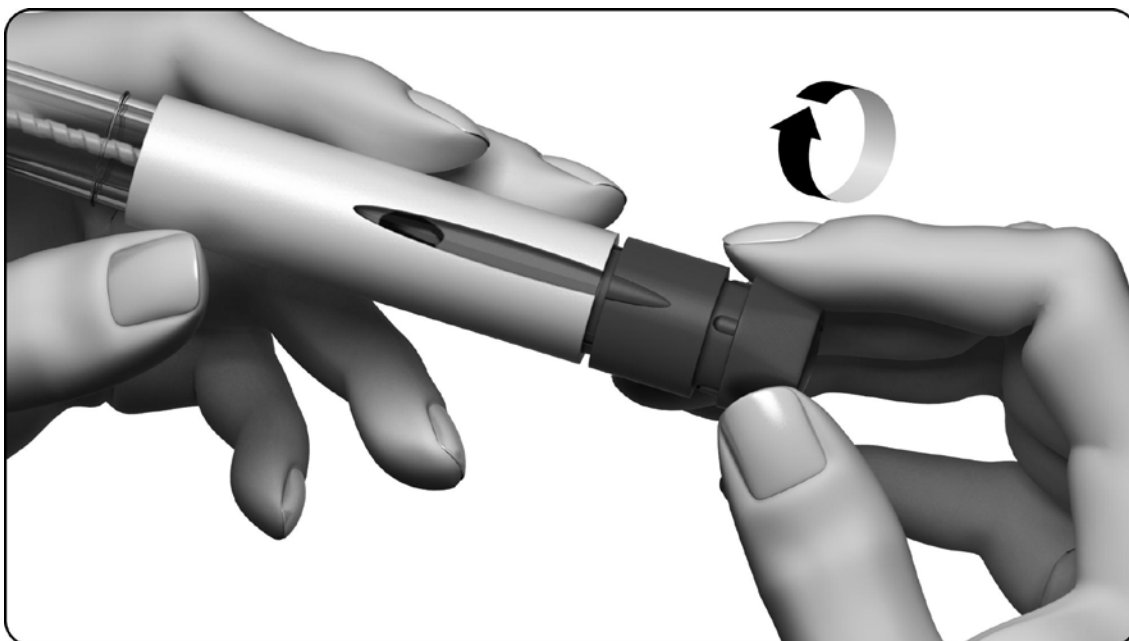
Jeśli okaże się, że ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu nie jest wystarczająca na następną dawkę dobową, można zrobić dwie rzeczy:

- wyrzucić wstrzykiwacz i wstrzyknąć całą dawkę przy użyciu nowego wstrzykiwacza; lub
- wstrzyknąć ilość leku GONAL-f pozostałą we wstrzykiwaczu. W celu dokończenia dawki nowym wstrzykiwaczem należy postępować według kroków opisanych powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego” do punktu „3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość i wstrzyknąć.

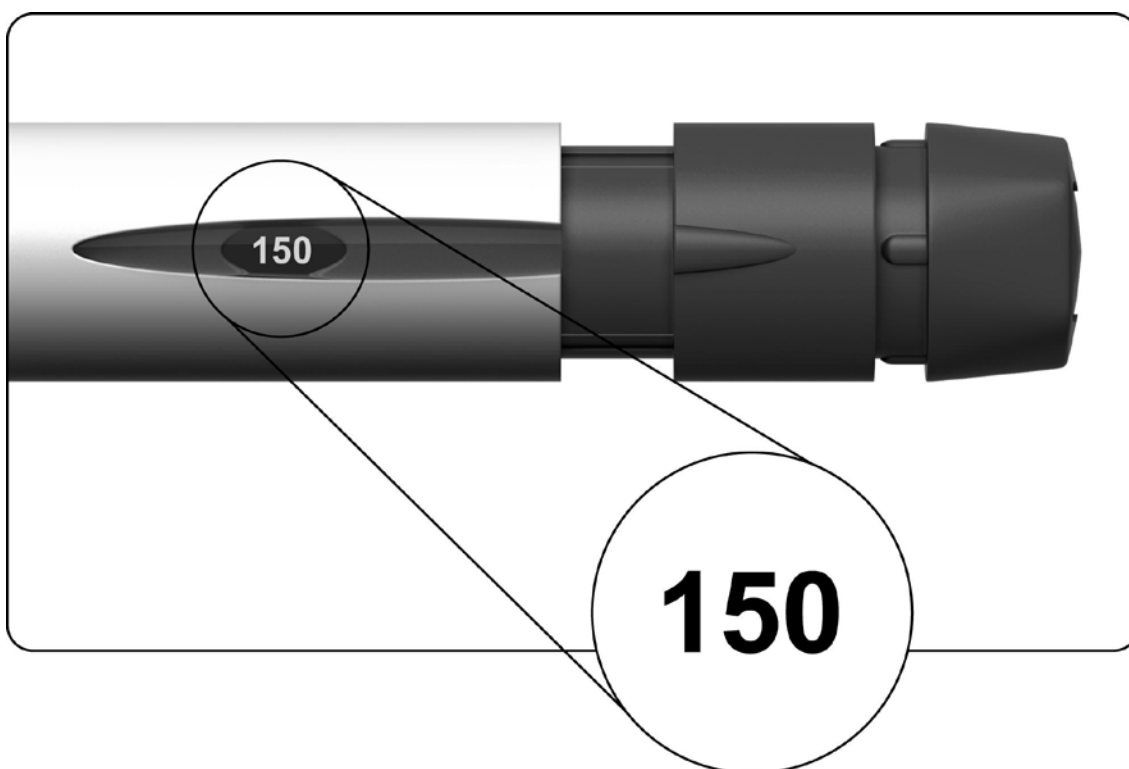
5. Ustawianie dawki

5.1 Ustawić potrzebną dawkę poprzez obrócenie pokrętła ustawiania dawki, aż na wskaźniku dawki możliwy będzie odczyt dawki przepisanej pacjentowi przez lekarza. Nie naciskać ani nie ciągnąć pokrętła ustawiania dawki podczas jego obracania.

Wstrzykiwacz GONAL-f zawiera 450 j.m. folitropiny alfa. Maksymalna dawka, jaką można ustawić, to 450 j.m. Najmniejsza dawka, jaką można ustawić, to 12,5 j.m.



- 5.2** W celu dostosowania dawki tarczę z dawką należy obrócić do przodu lub do tyłu. W przypadku minięcia dawki należy po prostu obrócić pokrętko ustawiania dawki z powrotem na prawidłową dawkę.

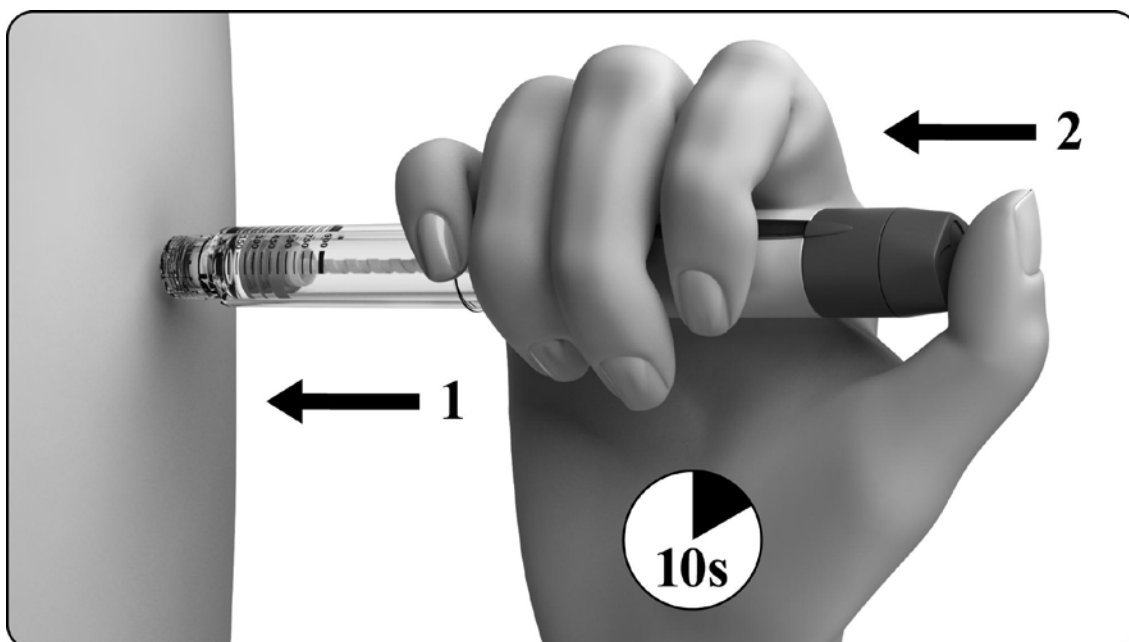


- 5.3** Przed przejściem do następnego kroku należy sprawdzić ustawioną dawkę. Wskaźnik dawki powinien teraz pokazywać dawkę przepisaną pacjentowi przez lekarza (w przykładzie pokazanym na zdjęciu to 150 j.m.).

6. Wstrzyknięcie dawki

- 6.1.** Wybrać miejsce wstrzyknięcia zgodnie z instrukcją lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.

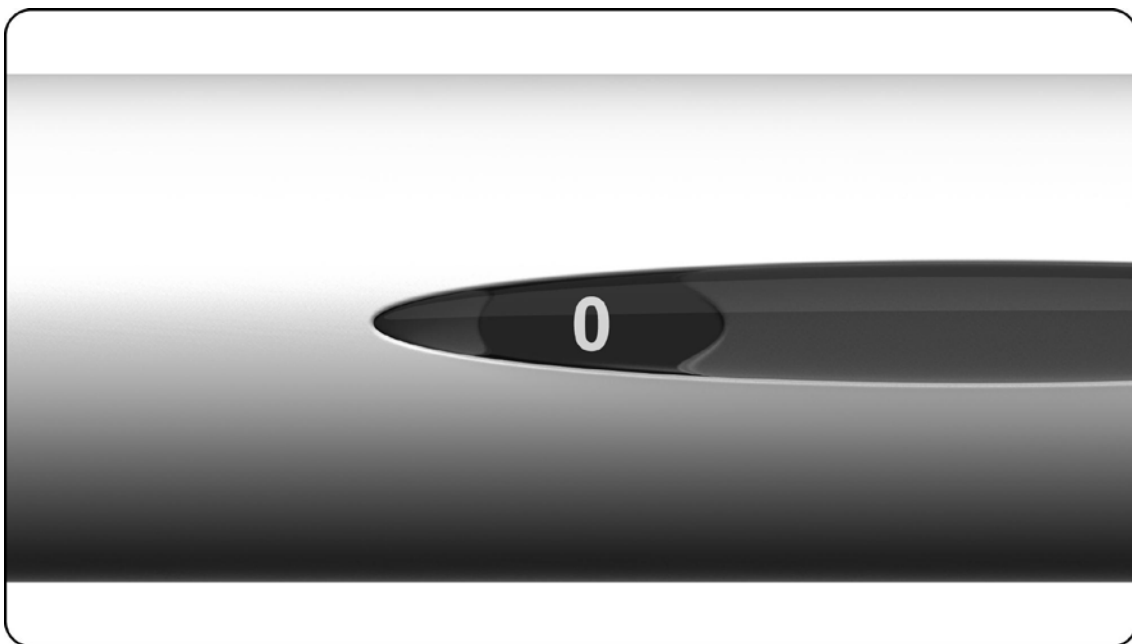
- 6.2. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- 6.3. Sprawdzić ponownie dawkę pokazaną na wskaźniku dawki. Jeśli nie jest to przepisana dawka, konieczne jest jej dostosowanie (patrz punkt „5. Ustawianie dawki”).
- 6.4. **Należy ostrożnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i wyrzucić ją, jeśli nie było to jeszcze zrobione w punkcie „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do pierwszego użytku” podczas usuwania powietrza.**
- 6.5. Należy użyć techniki, w jakiej pacjent został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
- Najpierw powoli wcisnąć igłę w skórę i następnie maksymalnie nacisnąć pokrętło ustawiania dawki w sposób pokazany na rysunku poniżej.
 - Należy pozostawić igłę pod skórą **i przytrzymać pokrętło ustawiania dawki wciśnięte przez co najmniej 10 sekund.**
 - **Liczba oznaczająca dawkę pokazana na wskaźniku dawki powróci na 0. Wskazuje to na dostarczenie całej dawki.**
 - Po 10 sekundach, przytrzymując pokrętło ustawiania dawki wciśnięte, należy wyjąć igłę ze skóry.



7. Po wstrzyknięciu

7.1 Upewnienie się, że podano całą dawkę

- **Sprawdzić, czy wskaźnik dawki wskazuje 0.** Potwierdza to, że podano prawidłowo całą dawkę.



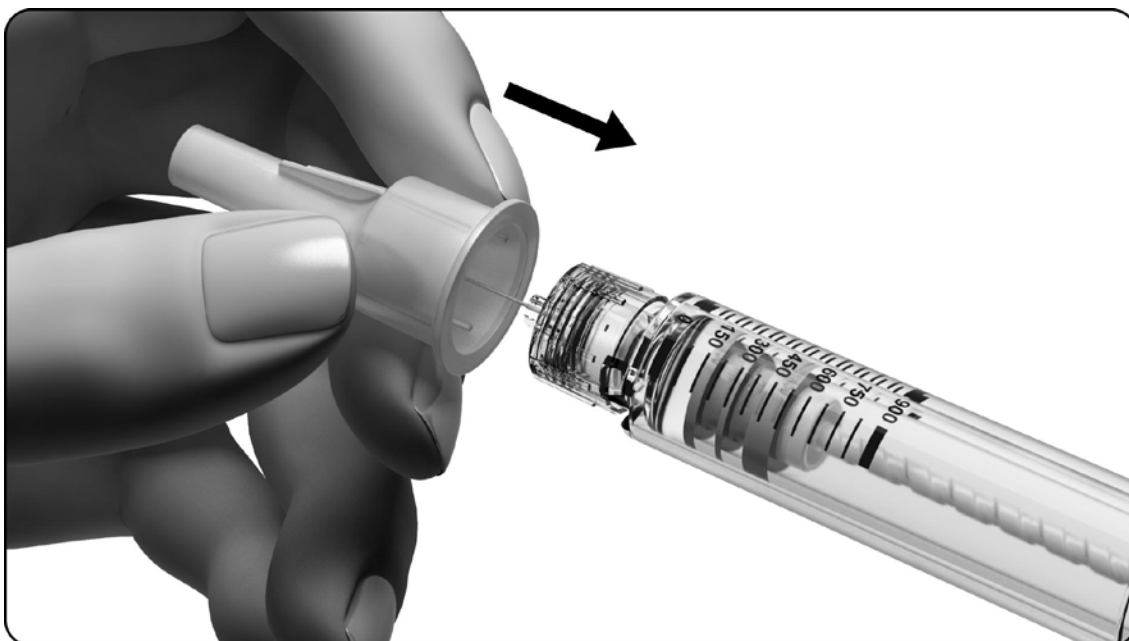
UWAGA:

Jeśli na wskaźniku dawki widoczna jest cyfra większa niż 0, oznacza to, że wstrzykiwacz półautomatyczny jest pusty i że nie podano całej dawki. W takim przypadku należy postępować w następujący sposób:

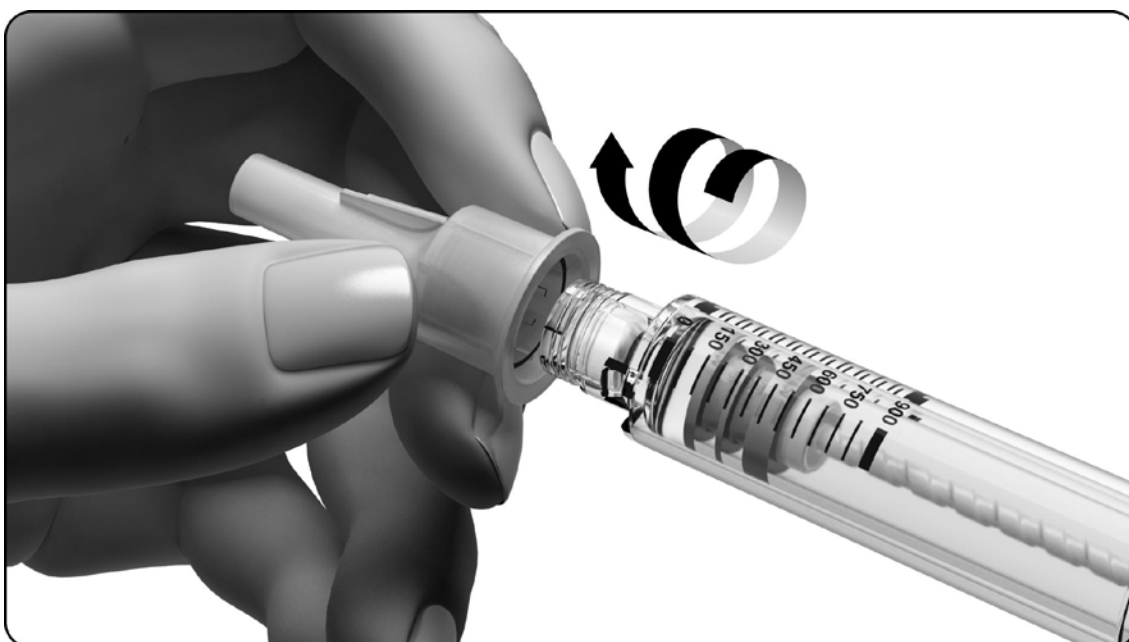
- *Liczba pokazana na wskaźniku dawki wskazuje **brakującą ilość** roztworu GONAL-f potrzebną do podania całej dawki. Jest to dawka, którą należy podać we wstrzyknięciu przy użyciu nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego.*
- *W celu podania całej dawki należy postępować zgodnie z punktami opisanymi powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego” aż do punktu „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do pierwszego użyciu”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość wyświetlaną na pustym wstrzykiwaczu, który był właśnie skończony, i wstrzyknąć tę ilość przy użyciu nowego wstrzykiwacza.*

7.2 Zdjęcie igły

- Należy zdjąć igłę po każdym wstrzyknięciu.
 - Przytrzymać półautomatyczny wstrzykiwacz napelniony mocno na wysokości zbiornika.
 - Ostrożnie nałożyć zewnętrzną nasadkę ponownie na igłę.



Chwycić za zewnętrzną nasadkę igły i odkręcić igłę przekręcając w kierunku przeciwnym do kierunku ruchu wskazówek zegara.



- Należy uważać, aby nie ukłuć się igłą.
- Nigdy nie używać ponownie już używanych igieł. Nigdy nie dzielić się igłami z innymi osobami.
- Następnie nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą półautomatyczny wstrzykiwacz.
- Bezpiecznie usunąć użytą igłę. Należy zapytać się pielęgniarki lub farmaceuty, w jaki sposób usuwać niepotrzebne już wstrzykiwacze.

UWAGA:

Zawsze zdejmować igłę z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przed założeniem z powrotem nasadki wstrzykiwacza. Nigdy nie przechowywać wstrzykiwacza z nadal nałożoną igłą. Nasadka wstrzykiwacza nie pasuje do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z nałożoną igłą.

7.3. Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

- Najpierw należy zdjąć igłę i nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą wstrzykiwacz półautomatyczny zgodnie z opisem powyżej.
- Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny w bezpiecznym miejscu.
 - Najlepiej schować go do oryginalnego opakowania. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać się farmaceuty, w jaki sposób go usunąć.

8. DZIENNIK LECZENIA

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka danego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
		450		

Data zatwierdzenia Instrukcji stosowania:

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

GONAL-f 900 j.m./1,5 ml (66 mikrogramów/1,5 ml), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Folitropina alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek GONAL-f i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku GONAL-f
3. Jak stosować lek GONAL-f
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek GONAL-f
6. Inne informacje
Instrukcja stosowania.

1. CO TO JEST LEK GONAL-f I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera folitropinę alfa. Folitropina alfa jest rodzajem hormonu folikulotropowego (FSH), należącego do rodziny hormonów zwanych gonadotropinami. Gonadotropiny uczestniczą w procesach rozrodczych i płodności.

W jakim celu stosuje się lek GONAL-f

U dorosłych kobiet lek GONAL-f stosuje się:

- w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania, które nie odpowiedziały na leczenie lekiem zwanym cytrynian klomifenu,
- razem z innym lekiem, zwanym lutropiną alfa (hormon luteinizujący lub LH), w celu pomocy w uwolnieniu komórki jajowej z jajnika (jajeczkowanie) u kobiet z brakiem jajeczkowania spowodowanym bardzo małym wytwarzaniem gonadotropin (FSH i LH) przez ich organizm,
- w celu wywołania wzrostu kilku pęcherzyków jajnikowych (z których każdy zawiera jedną komórkę jajową) u kobiet poddanych technikom wspomaganego rozrodu (dzięki którym kobieta może zajść w ciążę), takim jak zapłodnienie pozaustrojowe, dojajowodowe podanie gamet lub dojajowodowe podanie zygoty.

U dorosłych mężczyzn lek GONAL-f stosuje się:

- razem z innym lekiem, zwanym ludzką gonadotropiną łożyskową (hCG), w celu stymulacji produkcji nasienia u mężczyzn, którzy są nieplodni z powodu niskiego stężenia pewnych hormonów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU GONAL-f

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzeń płodności powinien zbadać płodność pacjentki i jej partnera.

Kiedy nie stosować leku GONAL-f

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na hormon folikulotropowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku GONAL-f, wymienionych w punkcie 6,
- jeśli u pacjenta występują guzy podwzgórza lub przysadki mózgowej (obie te struktury są częścią mózgu),
- u **kobiet**:
 - jeśli stwierdzono powiększenie jajników lub torebki płynu w jajnikach (torbiele jajników) o nieznanej przyczynie,
 - jeśli występują krwawienia z pochwy o nieznanej przyczynie,
 - jeśli stwierdzono raka jajników, macicy lub piersi,
- istnieją stany, które zazwyczaj sprawiają, że prawidłowa ciąża jest niemożliwa, takie jak niewydolność jajników (przedwczesna menopauza) lub wada rozwojowa narządów płciowych,
- u **mężczyzn**:
 - jeśli stwierdzono nieodwracalne uszkodzenie jąder.

Leku GONAL-f nie wolno stosować, kiedy którykolwiek z wyżej wymienionych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy się zwrócić do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f

Porfiria

Jeśli pacjent lub którykolwiek członek jego rodziny jest chory na porfirię (niezdolność rozkładania porfiryn, która może być przekazywana z rodziców na dzieci), powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem leczenia.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego:

- jeśli u pacjenta wystąpi zwiększona delikatność skóry i podatność na pokrywanie się pęcherzykami, zwłaszcza w przypadku skóry często wystawianej na słońce i (lub)
- jeśli wystąpi ból żołądka, rąk lub nóg.

W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń lekarz prowadzący może zalecić przerwanie leczenia.

Zespół nadmiernej stymulacji jajników (ang. Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)

W przypadku kobiet lek zwiększa ryzyko rozwoju zespołu OHSS. W takim przypadku dochodzi do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnika, z których powstają duże torbiele. Jeśli pacjentka ma bóle dolnej części brzucha, przybierze szybko na wadze, ma nudności lub wymioty lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego, który może zalecić przerwanie stosowania leku (patrz punkt 4).

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, a zalecana dawka i schemat podawania są przestrzegane, występowanie OHSS jest mniej prawdopodobne. Leczenie lekiem GONAL-f rzadko wywołuje ciężkiego stopnia OHSS, jeżeli nie podano leku stosowanego w celu wywołania ostatecznego dojrzewania pęcherzyka (zawierającego ludzką gonadotropinę łożyskową hCG). Lekarz prowadzący powinien powstrzymać się od podania hCG w przypadkach rozwijającego się OHSS i zalecić nieodbywanie stosunku płciowego lub zastosowanie mechanicznych metod antykoncepcyjnych przez przynajmniej cztery dni.

Ciąża mnoga

W przypadku stosowania leku GONAL-f występuje podwyższone ryzyko zajścia w ciążę z więcej niż jednym dzieckiem w tym samym czasie (ciąża mnoga, w większości przypadków bliźnięta) w porównaniu z zapłodnieniem naturalnym. Ciąża mnoga może prowadzić do powikłań zdrowotnych dla matki i dzieci. Ryzyko ciąży mnogiej może być zminimalizowane przez przestrzeganie zalecanej dawki leku GONAL-f i schematu podawania. Ryzyko ciąży mnogiej występujące po zastosowaniu

technik wspomaganego rozrodu jest związane z wiekiem pacjentki, jakością i liczbą zapłodnionych komórek jajowych lub podanych pacjentce zarodków.

Poronienie

Po zastosowaniu technik wspomaganego rozrodu lub stymulacji jajników w celu wytworzenia komórek jajowych u pacjentki istnieje większe prawdopodobieństwo poronienia niż przeciętnie u kobiet.

Problemy z krzepliwością krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe)

Jeśli w przeszłości lub niedawno u pacjentki lub u członka jej rodziny wystąpiły zakrzepy krwi w nogach lub płucach, zawał serca lub udar mózgu, może podwyższyć się ryzyko wystąpienia tych zdarzeń lub ich pogorszenia u pacjentki w związku z leczeniem lekiem GONAL-f.

Nadmiar FSH we krwi u mężczyzn

U mężczyzn zwiększone stężenie FSH we krwi wskazuje na uszkodzenie jąder. Lek GONAL-f jest zwykle nieskuteczny w takich przypadkach. Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje się na próbę leczenia lekiem GONAL-f, w celu monitorowania leczenia może on zalecić pacjentowi wykonanie badania nasienia 4 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Lek GONAL-f nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f razem z innymi lekami stymulującymi jajczkowanie (jak np. hCG lub cytrynian klomifenu), to odpowiedź pęcherzyków jajnika może być wzmożona.
- Jeśli pacjentka stosuje lek GONAL-f równocześnie z agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) (leki te obniżają poziom hormonów płciowych i wstrzymują jajczkowanie), może być konieczna wyższa dawka leku GONAL-f w celu wytwarzania pęcherzyków.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku GONAL-f u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie oczekuje się, że lek wpłynie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku GONAL-f

Lek GONAL-f zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy jest uznawany za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ LEK GONAL-f

Lek GONAL-f należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Lek GONAL-f przeznaczony jest do stosowania w postaci zastrzyku podskórnego. Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego można używać do kilku zastrzyków.
- Pierwszy zastrzyk leku GONAL-f należy wykonać pod nadzorem lekarza prowadzącego.
- Lekarz prowadzący lub pielęgniarka pokażą, jak wstrzykiwać lek GONAL-f przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.
- Jeśli pacjent sam stosuje u siebie lek GONAL-f, powinien dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” i stosować się do niej.

Ile leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, ile leku należy stosować i jak często. Poniżej opisane dawki są podane w jednostkach międzynarodowych (j.m.) oraz mililitrach (ml).

Kobiety

Jeśli u pacjentki nie występuje jajeczkowanie i ma nieregularne miesiączki lub nie miesiączkuje wcale.

- Lek GONAL-f jest zwykle podawany codziennie.
- Jeśli pacjentka ma nieregularne miesiączki, stosowanie leku GONAL-f należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 dni cyklu menstruacyjnego. Jeśli u pacjentki nie występują miesiączki, może ona rozpocząć stosowanie leku w którymkolwiek dogodnym dniu.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) na dobę.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Maksymalna dawka dobową leku GONAL-f nie jest zwykle większa niż 225 j.m. (0,36 ml).
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. Najlepszym czasem na odbycie stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza pożądanej odpowiedzi po 4 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli pacjentka nie jajeczkuje, nie miesiączkuje i stwierdzono u niej bardzo niski poziom hormonów LH i FSH

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 75 j.m. do 150 j.m. (0,12 do 0,24 ml) razem z 75 j.m. (0,12 ml) lutropiny alfa.
- Pacjentka stosuje oba leki codziennie przez okres do 5 tygodni.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana co 7 lub 14 dni o 37,5 j.m. do 75 j.m. aż do uzyskania pożądanej odpowiedzi.
- Jeśli pacjentka uzyska pożądaną odpowiedź, otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej metody DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f i lutropiny alfa. Najlepszym czasem na odbycie

stosunku płciowego jest dzień podania zastrzyku hCG i dzień następny. Alternatywnie może zostać wykonane zapłodnienie wewnątrzmaciczne przez umieszczenie nasienia w jamie macicy.

Jeżeli lekarz prowadzący nie stwierdza odpowiedzi po 5 tygodniach, należy przerwać ten cykl leczenia lekiem GONAL-f. W następnym cyklu, lekarz prowadzący zaleci leczenie większą dawką początkową leku GONAL-f niż poprzednio.

W przypadku uzyskania nadmiernej odpowiedzi, leczenie lekiem GONAL-f należy przerwać i pacjentka nie otrzyma hCG (patrz punkt 2, OHSS). W następnym cyklu lekarz prowadzący zaleci mniejszą dawkę leku GONAL-f niż poprzednio.

Jeśli u pacjentki konieczne jest rozwinięcie wielu komórek jajowych w celu pobrania ich przed wszelkimi technikami wspomaganego rozrodu

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku GONAL-f wynosi 150 j.m. do 225 j.m. (0,24 do 0,36 ml) na dobę, od 2 do 3 dnia cyklu leczenia.
- Dawka leku GONAL-f może być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjentki. Maksymalna dawka dobową leku wynosi 450 j.m. (0,72 ml).
- Leczenie kontynuuje się aż do rozwinięcia komórek jajowych do pożądanego stopnia. Trwa to zazwyczaj około 10 dni, lecz może to trwać również 5 do 20 dni. W celu sprawdzenia, kiedy to nastąpi, lekarz prowadzący wykona badania krwi i (lub) badanie ultrasonograficzne.
- Gdy komórki jajowe będą odpowiednio dojrzałe, pacjentka otrzyma pojedyncze wstrzyknięcie 250 mikrogramów rekombinowanej hCG (r-hCG, jest to hCG produkowana w laboratorium z wykorzystaniem specjalnej technologii rekombinacji DNA) lub 5 000 do 10 000 j.m. hCG, 24 do 48 godzin po ostatnim wstrzyknięciu leku GONAL-f. W ten sposób komórki jajowe są gotowe do pobrania.

W innych przypadkach lekarz może najpierw wstrzymać jajeczkowanie u pacjentki stosując agonistę lub antagonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Następnie lek GONAL-f jest podawany około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia agonistą. GONAL-f oraz agonista GnRH są podawane aż do osiągnięcia odpowiedniego rozwoju pęcherzyków. Na przykład po dwóch tygodniach leczenia agonistą podaje się 150 j.m. do 225 j.m. leku GONAL-f przez pierwsze 7 dni. Dawka jest następnie dostosowywana zależnie od reakcji jajników. W przypadku stosowania antagonisty GnRH stosuje się go od 5 lub 6 dnia leczenia lekiem GONAL-f aż do wywołania jajeczkowania.

Mężczyźni

- Zazwyczaj stosowana dawka leku GONAL-f wynosi 150 j.m. (0,24 ml) razem z hCG
- Pacjent stosuje te dwa leki trzy razy w tygodniu przez przynajmniej 4 miesiące.
- Jeśli po 4 miesiącach pacjent nie zareaguje na leczenie, lekarz może zaproponować, by przedłużyć stosowanie obu leków do co najmniej 18 miesięcy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku GONAL-f

Nie są znane skutki przedawkowania leku GONAL-f. Mimo to, można oczekiwać wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji jajników (ang. *Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome*, OHSS), który został opisany w punkcie 4. Jednakże OHSS może wystąpić jedynie, jeżeli podano również hCG (patrz punkt 2, OHSS).

Pominięcie zastosowania leku GONAL-f

W razie pominięcia dawki leku GONAL-f nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli pacjent zauważy, że pominął dawkę, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, GONAL-f może powodować działania niepożądane, choć nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

- bardzo często (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- często (występuje u 1 do 10 na 100 pacjentów)
- niezbyt często (występuje u 1 do 10 na 1 000 pacjentów)
- rzadko (występuje u 1 do 10 na 10 000 pacjentów)
- bardzo rzadko (występuje u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Poważne działania niepożądane u kobiet

- Ból w podbrzuszu w połączeniu z nudnościami lub wymiotami mogą być objawami nadmiernej stymulacji jajników (OHSS). Może to wskazywać na nadmierną reakcję jajników na leczenie oraz na występowanie dużych torbieli jajnika (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”). To działanie niepożądane występuje często.
- OHSS może stać się ciężkim w przypadku wyraźnie powiększonych jajników, zmniejszonej produkcji moczu, zwiększenia masy ciała, trudności w oddychaniu i (lub) możliwego nagromadzenia płynu w jamie brzusznej lub klatce piersiowej. To działanie niepożądane występuje niezbyt często.
- Rzadko zdarzają się powikłania OHSS, takie jak skręcenie jajników lub zakrzepy krwi.
- Bardzo rzadko mogą wystąpić powikłania krzepliwości krwi (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), niezależne od OHSS. Mogą one spowodować ból w klatce piersiowej, duszności, udar mózgu lub zawał serca (patrz również punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek GONAL-f”).

Poważne działania niepożądane u mężczyzn i kobiet

- Reakcje alergiczne, obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu, mogą być czasami poważne. To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, który może zalecić odstawienie leku GONAL-f.

Inne działania niepożądane u kobiet

Bardzo często:

- Torebki płynu w jajnikach (torbiele jajnika)
- Ból głowy
- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Ból brzucha
- Nudności, wymioty, biegunka, skurcze i wzdęcia brzucha

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.

- Astma może ulec pogorszeniu.

Inne działania niepożądane u mężczyzn

Bardzo często:

- Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, jak np. ból, zaczerwienienie, zasinienie, obrzęk i (lub) podrażnienie

Często:

- Opuchlizna żył nad i pod jądrami (żylaki powrózka nasiennego)
- Powiększenie sutków, wystąpienie trądziku lub zwiększenie masy ciała

Bardzo rzadko:

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne obejmujące wysypkę, zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, obrzęk w okolicach twarzy i trudności w oddychaniu. Czasami reakcje te mogą być ciężkie.
- Astma może ulec pogorszeniu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK GONAL-f

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować leku GONAL-f po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu po „EXP” lub na kartoniku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Z zachowaniem okresu ważności, produkt może być przechowywany w temperaturze 25°C do 3 miesięcy bez ponownego zamrażania i musi być zniszczony, jeśli nie został użyty w tym czasie.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku GONAL-f, jeśli zauważy się jakiegokolwiek widoczne oznaki zepsucia, jeśli płyn zawiera cząstki stałe lub nie jest przejrzysty.

Na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lekiem GONAL-f należy napisać datę, kiedy został pierwszy raz zastosowany.

- Po otwarciu produkt może być przechowywany poza lodówką przez maksymalnie 28 dni (w temperaturze do 25°C).
- Po upływie 28 dni nie należy stosować leku pozostałego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Po zakończeniu wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek GONAL-f

- Substancją czynną jest folitropina alfa
- W 1 ml roztworu znajduje się 600 j.m. (44 mikrogramy) folitropiny alfa. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z wkładem wielodawkowym zawiera 900 j.m. (66 mikrogramów) w 1,5 ml.
- Ponadto lek zawiera poloksamer 188, sacharozę, metioninę, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan dwuwodny, m-krezol, stężony kwas fosforowy, wodorotlenek sodu i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek GONAL-f i co zawiera opakowanie

- Lek GONAL-f jest dostępny w postaci przejrzystego, bezbarwnego płynu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 20 igieł jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny

Merck Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, I-70026 Modugno (Bari), Włochy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

Luxembourg/Luxemburg

MERCK NV/SA
Brusselsesteenweg 288
B-3090 Overijse, Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32-2-686 07 11

България

Мерк България" ЕАД
Бул. Проф. Цветан Лазаров“ 83
София 1582
България
Тел: +359 28075 111

Magyarország

Merck Kft.
Október huszonharmadika utca 6-10
H-1117 Budapest
Tel: +36-1-463-8100

Česká republika

Merck spol.s.r.o
Na Hřebenech II. 1718/10
CZ-140 00 Praha 4
Tel. +420 272084211

Malta

Cherubino Ltd
Delf Building
Sliema Road
MT-GZR 06 Gzira Malta
Tel: +356-21-343270/1/2/3/4

Danmark

Merck A/S
Strandvejen 102 B, 4th
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 35253550

Nederland

Merck BV
Tupolevlaan 41-61
NL-1119 NW Schiphol-Rijk
Tel: +31-20-6582800

Deutschland

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
D-64289 Darmstadt
Tel: +49-6151-6285-0

Eesti

Merck Serono OÜ
Tornimäe 7 - 132,
EE-10145, Tallinn
Tel: +372 682 5882

Ελλάδα

Merck A.E.
Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β
GR-151 23 Μαρούσι
Αθήνα
Τηλ: +30-210-61 65 100

España

Merck S.L.
María de Molina, 40
E-28006 Madrid
Línea de Información: 900 200 400
Tel: +34-91-745 44 00

France

Merck Serono s.a.s.
37, rue Saint-Romain
F-69379 Lyon cedex 08
Tél.: +33-4-72 78 25 25
Numéro vert : 0 800 888 024

Ireland

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX
United Kingdom
Tel: +44-20 8818 7200

Ísland

Icepharma hf
Lynghálsi 13
110 Reykjavík
Íceland
Tel: + 354 540 8000

Italia

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Tel: +39-06-70 38 41

Norge

Merck Serono Norge
Drammensveien 123
0277 Oslo
Tlf: +47 67 90 35 90

Österreich

Merck GesmbH.
Zimbagasse 5
A-1147 Wien
Tel: +43 1 57600-0

Polska

Merck Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 178
PL-02-486 Warszawa
Polska
Tel.: +48 22 53 59 700

Portugal

Merck, s.a.
Rua Alfredo da Silva, 3-C
P-1300-040 Lisboa
Tel: +351-21-361 35 00

România

MERCK d.o.o.,
Ameriška ulica 8
SI-1000 Lubiana, Slovenia
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenija

MERCK d.o.o.
Ameriška ulica 8
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 560 3 800

Slovenská republika

Merck spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
SK-810 066 Bratislava
Tel: + 421 2 49 267 111

Suomi/Finland

Merck Oy
Pihatörmä 1 C
FIN-02240 Espoo
Puh/Tel: +358-9-8678 700

Κύπρος

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Ατδ
Λεωφόρος Κιλκίς 35,
2234 Λατσία, Λευκωσία
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

Merck Serono SIA
Duntes iela 23A
LV-1005, Rīga
Tel: +371 67152500

Lietuva

Merck Serono UAB
Savanoriu pr. 192,
LT-44151 Kaunas
Tel: +370 37320603

Sverige

Merck AB
Box 3033
S-169 03 Solna
Tel: +46-8-562 445 00

United Kingdom

Merck Serono Ltd
Bedfont Cross, Stanwell Road
Feltham, Middlesex TW14 8NX - UK
Tel: +44-20 8818 7200

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

GONAL-f Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 900 j.m./1,5 ml

Instrukcja stosowania

SPIS TREŚCI

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego
3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia
4. Jak stosować dziennik leczenia
5. Ustawianie dawki
6. Wstrzyknięcie dawki
7. Po wstrzyknięciu
8. Dziennik leczenia (patrz tabela na końcu)

1. Jak stosować lek GONAL-f, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

- Przed pierwszym zastosowaniem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego należy przeczytać w całości niniejszą instrukcję.
- Wstrzykiwacz jest przeznaczony tylko dla jednej osoby – nie może być używany przez nikogo innego.
- Liczby na wskaźniku dawki wyrażają jednostki międzynarodowe (j.m.). **Lekarz powiadamia pacjenta o ilości j.m., jakie będą codziennie wstrzykiwane.**
- **Lekarz/farmaceuta poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy z lekiem GONAL-f potrzebuje zastosować w czasie całego cyklu leczenia.**
- Do opakowania dołączony jest dziennik leczenia. Pacjent może zapisywać każde wstrzyknięcie podane ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego GONAL-f.
- Zastrzyk należy wykonywać codziennie o tej samej porze.

2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego

2.1. Umyć ręce

- Ważne jest, aby ręce i przedmioty używane w związku z przygotowaniem wstrzykiwacza były tak czyste jak to możliwe.

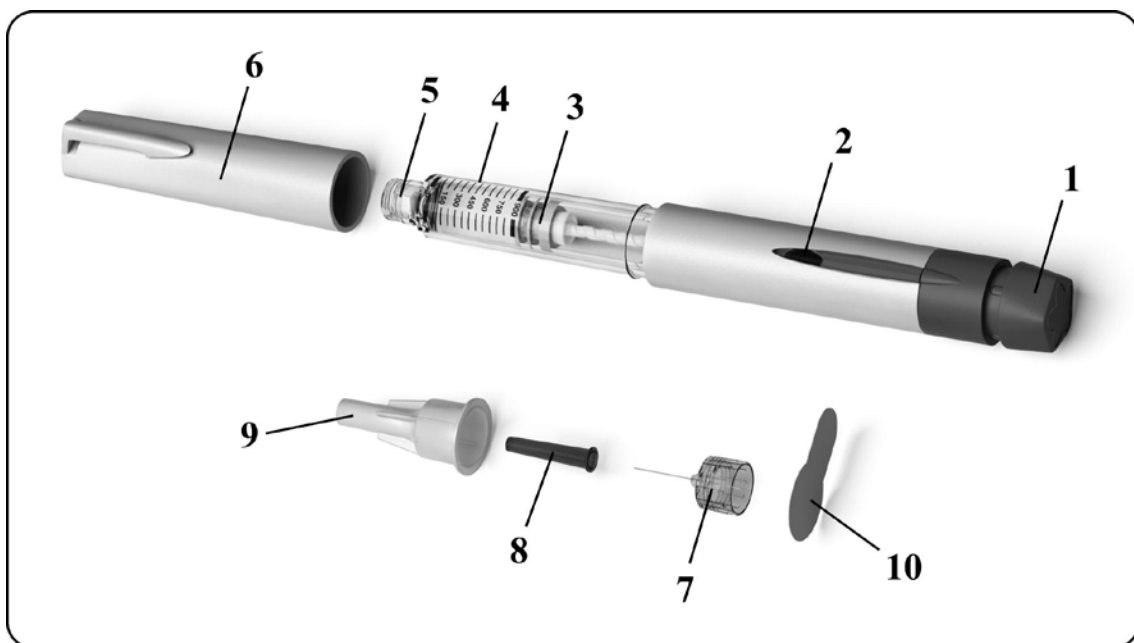
2.2. Znaleźć czyste miejsce

- Właściwym miejscem jest czysty stół lub blat.

2.3. Wyłożyć wszystkie rzeczy potrzebne do wykonania wstrzyknięcia:

- gaziki nasączone alkoholem
- wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- igła

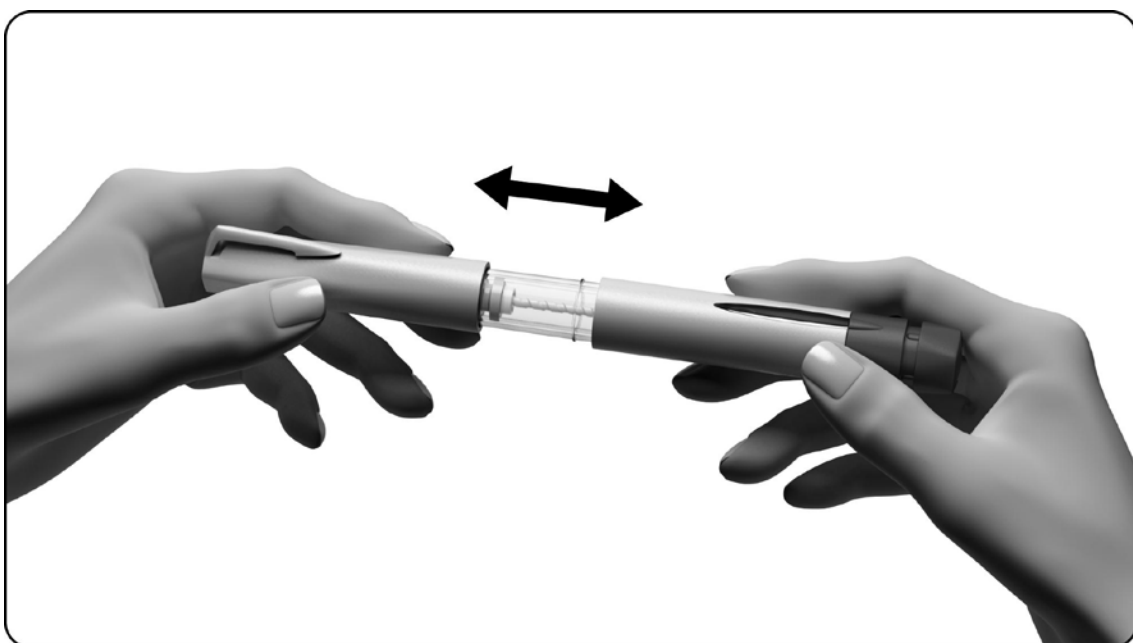
Poniżej przedstawiono schemat pokazujący wygląd wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego oraz podpisy z nazwami poszczególnych elementów:



- | | | | |
|----|------------------------------|-----|--|
| 1. | 1. pokrętło ustawiania dawki | 6. | 6. zewnętrzna nasadka wstrzykiwacza |
| 2. | 2. wskaźnik dawki | 7. | 7. wymienna igła |
| 3. | 3. tłok | 8. | 8. wewnętrzna osłona igły |
| 4. | 4. zbiornik wstrzykiwacza | 9. | 9. zewnętrzna nasadka zabezpieczająca igłę |
| 5. | 5. gwintowany łącznik igły | 10. | 10. zrywane zabezpieczenie |

3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do wstrzyknięcia

3.1 Zdjąć zewnętrzną nasadkę wstrzykiwacza



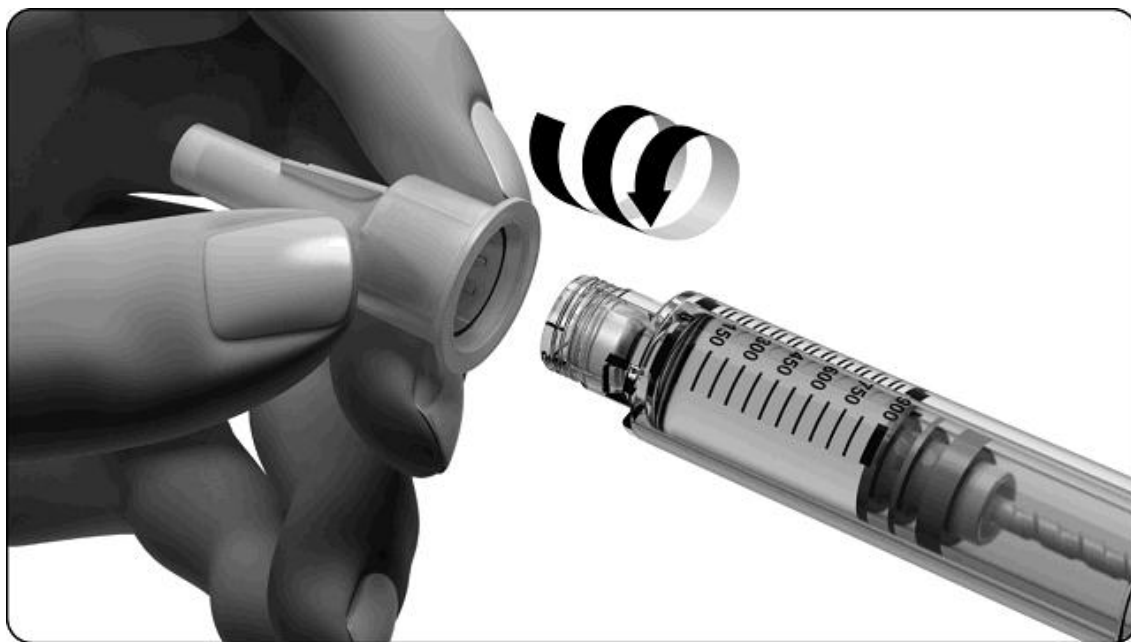
3.2 Nałożyć igłę

- Wziąć nową igłę – należy używać wyłącznie igieł jednorazowego użytku znajdujących się w opakowaniu z lekiem GONAL-f we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
- Upewnić się, że zrywane zabezpieczenie nie jest uszkodzone lub luźne.

UWAGA:

Jeśli zrywane zabezpieczenie jest uszkodzone lub luźne, igła nie nadaje się do użytku i należy wziąć inną. Należy usunąć nieużytą igłę z nałożoną zewnętrzną nasadką.

- Usunąć zrywane zabezpieczenie.
- Mocno przytrzymać zewnętrzną nasadkę igły.
- Nałożyć na gwintowaną końcówkę wstrzykiwacza półautomatycznego zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę i przykręcić zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę aż zostanie mocno przytwierdzona.



- Zdjąć zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą igłę delikatnie ją ciągnąc. Pozostawić wewnętrzną osłonę igły na miejscu.
- Nie wyrzucać zewnętrznej nasadki zabezpieczającej igłę – będzie później potrzebna do usunięcia igły ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po wstrzyknięciu.

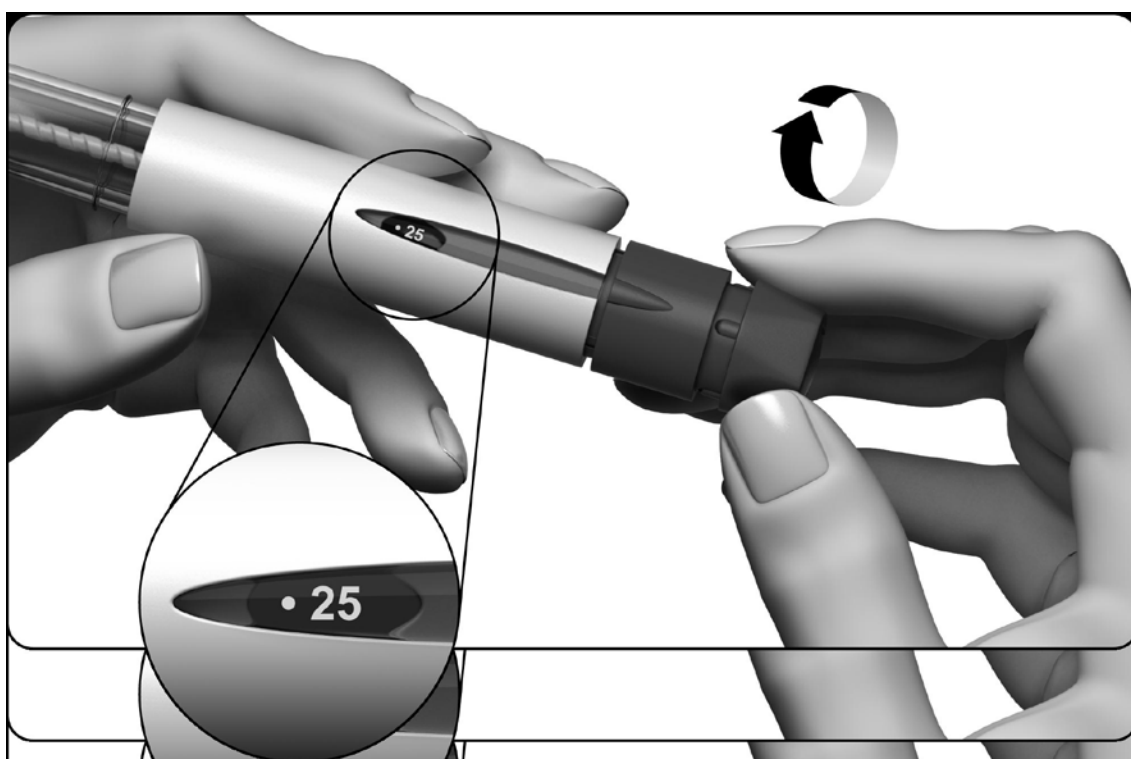
3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do pierwszego użytku:

- Przyjrzeć się uważnie zbiornikowi wstrzykiwacza.
- Jeśli nie ma dużego pęcherzyka powietrza, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia. Należy przejść bezpośrednio do punktu „3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza”.

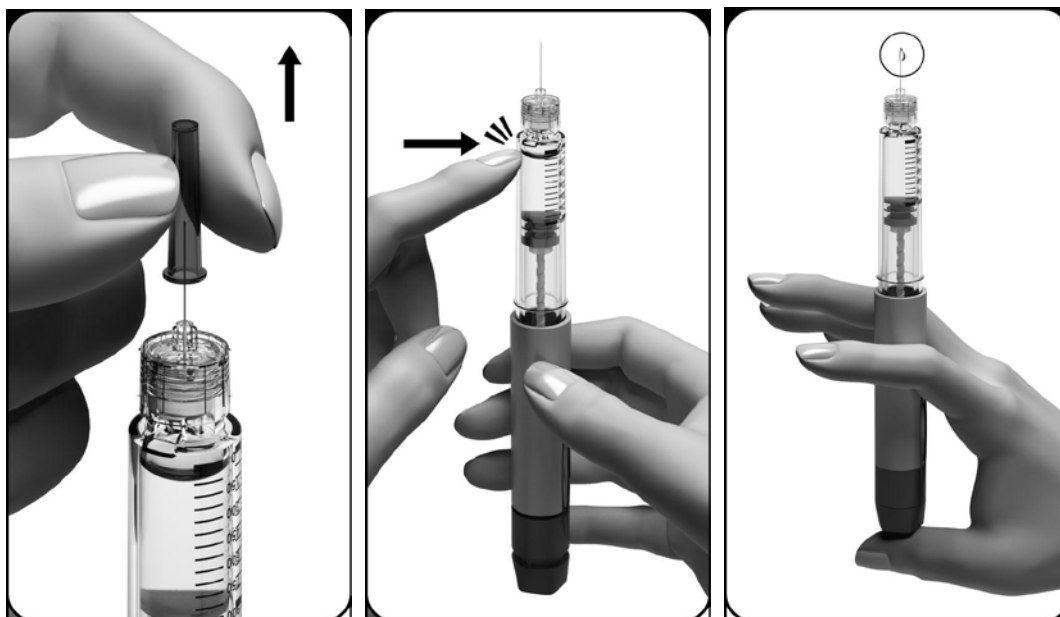
Pęcherzyk powietrza jest uznawany za duży, jeśli całkowicie wypełnia zbiornik wstrzykiwacza podczas trzymania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego igłą do góry (patrz rysunek). Jeśli widoczny jest duży pęcherzyk powietrza w zbiorniku, konieczne jest jego usunięcie. We wstrzykiwaczu mogą pozostać małe pęcherzyki powietrza, które są przyklejone do ścianki wewnętrznej zbiornika. Nie należy przejmować się małymi pęcherzykami powietrza, nie trzeba ich usuwać.



W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza:

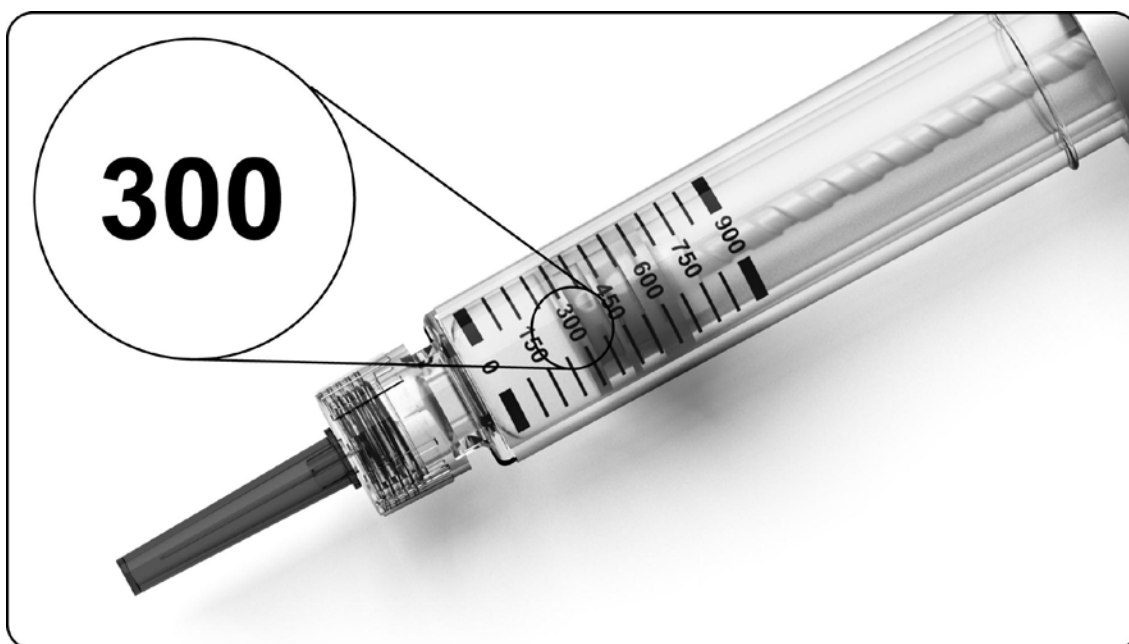


1. Delikatnie obrócić pokrętko ustawiania dawki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż do oznaczenia 25 poprzedzonego kropką (●) na wskaźniku dawki. W przypadku minięcia tego położenia należy po prostu obrócić z powrotem pokrętko ustawiania dawki aż do oznaczenia 25 i kropki (●).



2. Następnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i trzymać wstrzykiwacz z igłą skierowaną do góry.
3. Puknąć delikatnie palcem w zbiornik wstrzykiwacza, tak aby wszystkie pęcherzyki powietrza przesunęły się ku górze w kierunku igły. Z igłą nadal skierowaną do góry powoli nacisnąć maksymalnie pokrętko ustawiania dawki.
4. Musi pojawić się kropla płynu w ujściu strzykawki, co wskazuje, że wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest przygotowany do użycia.
5. Jeśli nie jest widoczny płyn, można spróbować jeszcze raz (można tak zrobić maksymalnie dwa razy), rozpoczynając od 1 punktu „W celu usunięcia dużego pęcherzyka powietrza” powyżej

3.4 Jak sprawdzić ilość pozostałego produktu w przypadku uprzedniego stosowania wstrzykiwacza



Skala na przejrzystym zbiorniku wstrzykiwacza wskazuje liczbę jednostek międzynarodowych

pozostałego leku GONAL-f. W pokazanym przykładzie pozostało 300 j.m. Tych liczb NIE należy używać do ustawiania dawki.

4. Jak stosować dziennik leczenia

Od początku leczenia zalecane jest stosowanie dołączonego do opakowania dziennika leczenia w celu zapisywania ilości stosowanego za każdym razem leku GONAL-f. Pozwoli to na obliczenie, czy ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu jest wystarczająca lub czy konieczne jest użycie innego wstrzykiwacza, aby dokończyć następną dawkę.

Należy zapisać datę wstrzyknięcia. W pierwszej linijce tabeli zawartość wstrzykiwacza z lekiem GONAL-f jest już zapisana. Przepisaną dawkę należy zapisać w kolumnie „Dawka danego dnia” i odjąć dawkę przyjętą danego dnia od liczby w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”, aby uzyskać „Pozostałą zawartość wstrzykiwacza”. Liczbę tę należy zapisać w następnym rzędzie poniżej w kolumnie „Zawartość wstrzykiwacza”.

Przykład dziennika leczenia:

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka tego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
1	10 . 06 . 2011	900	150	$900 - 150 = 750$
2	11 . 06 . 2011	750	150	$750 - 150 = 600$

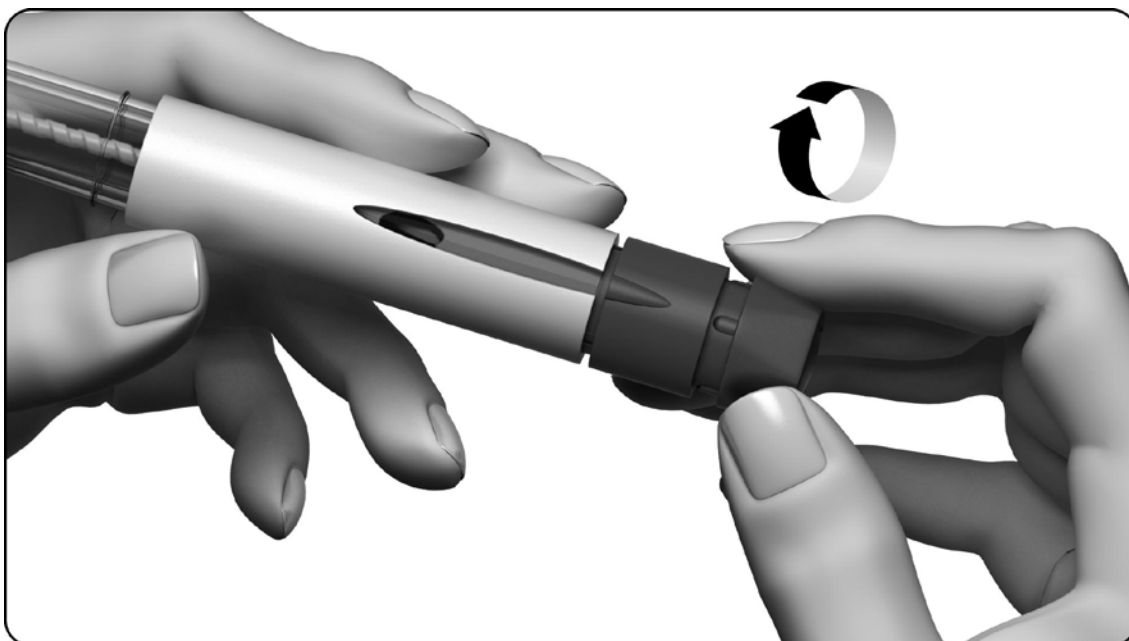
Jeśli okaże się, że ilość leku GONAL-f pozostała we wstrzykiwaczu nie jest wystarczająca na następną dawkę dobową, można zrobić dwie rzeczy:

- wyrzucić wstrzykiwacz i wstrzyknąć całą dawkę przy użyciu nowego wstrzykiwacza; lub
- wstrzyknąć ilość leku GONAL-f pozostałą we wstrzykiwaczu. W celu dokończenia dawki nowym wstrzykiwaczem należy postępować według kroków opisanych powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego” do punktu „3. Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do wstrzyknięcia”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość i wstrzyknąć.

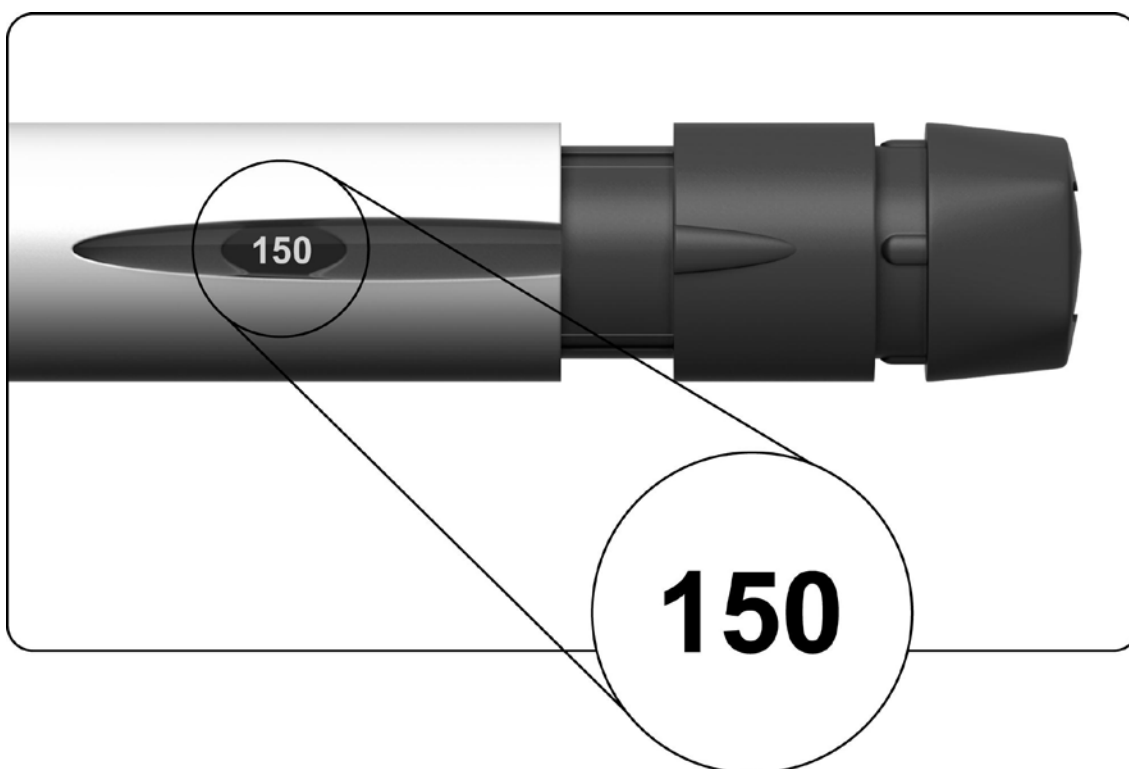
5. Ustawianie dawki

5.1 Ustawić potrzebną dawkę poprzez obrócenie pokrętła ustawiania dawki, aż na wskaźniku dawki możliwy będzie odczyt dawki przepisanej pacjentowi przez lekarza. Nie naciskać ani nie ciągnąć pokrętła ustawiania dawki podczas jego obracania.

Wstrzykiwacz GONAL-f zawiera 900 j.m. folitropiny alfa. Maksymalna dawka, jaką można ustawić, to 450 j.m. Najmniejsza dawka, jaką można ustawić, to 12,5 j.m.



- 5.2** W celu dostosowania dawki tarczę z dawką należy obrócić do przodu lub do tyłu. W przypadku minięcia dawki należy po prostu obrócić pokrętko ustawiania dawki z powrotem na prawidłową dawkę.

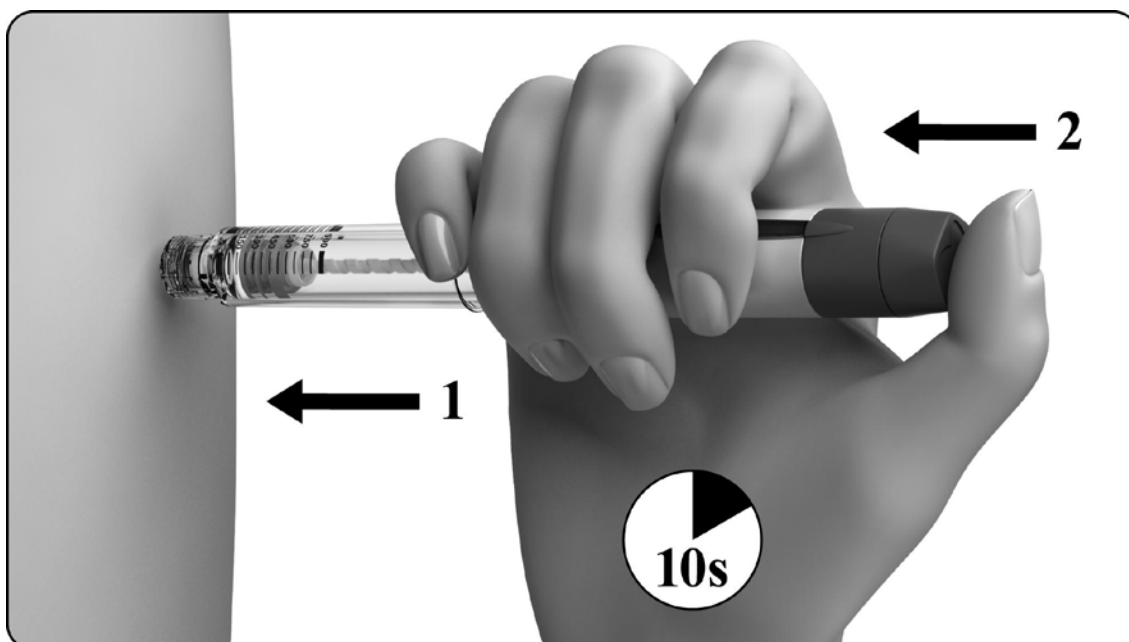


- 5.3** Przed przejściem do następnego kroku należy sprawdzić ustawioną dawkę. Wskaźnik dawki powinien teraz pokazywać dawkę przepisaną pacjentowi przez lekarza (w przykładzie pokazanym na zdjęciu to 150 j.m.).

6. Wstrzyknięcie dawki

- 6.1.** Wybrać miejsce wstrzyknięcia zgodnie z instrukcją lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W celu zminimalizowania podrażnienia skóry należy codziennie wybierać inne miejsce wstrzyknięcia.

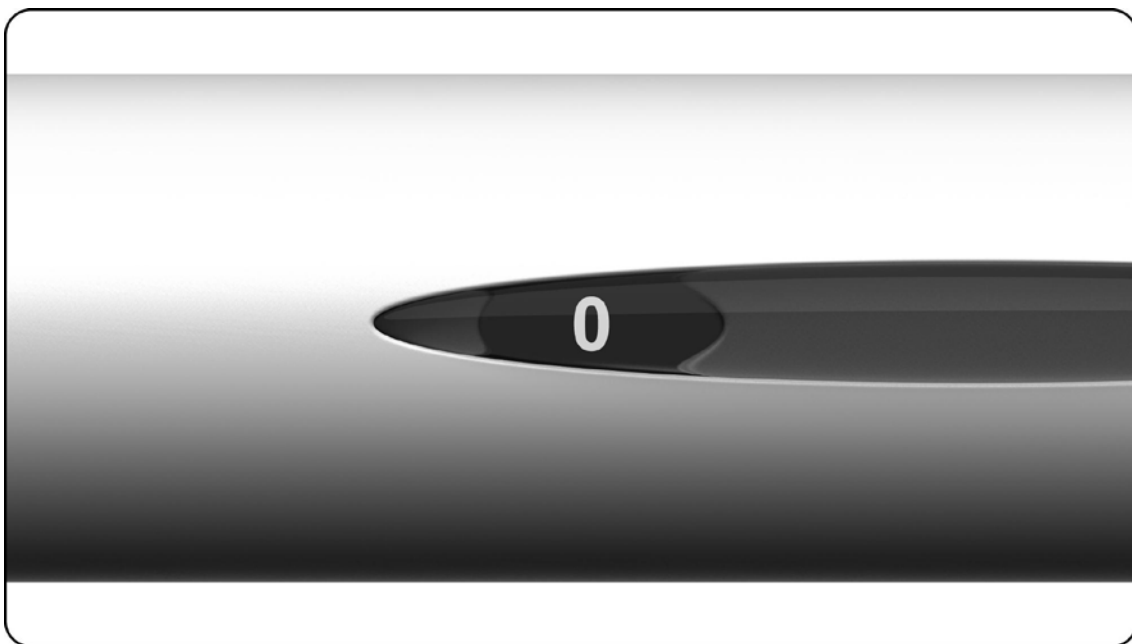
- 6.2. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
- 6.3. Sprawdzić ponownie dawkę pokazaną na wskaźniku dawki. Jeśli nie jest to przepisana dawka, konieczne jest jej dostosowanie (patrz punkt „5. Ustawianie dawki”).
- 6.4. **Należy ostrożnie zdjąć wewnętrzną osłonę igły i wyrzucić ją, jeśli nie było to jeszcze zrobione w punkcie „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego do pierwszego użycia” podczas usuwania powietrza.**
- 6.5. Należy użyć techniki, w jakiej pacjent został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.
- Najpierw powoli wcisnąć igłę w skórę i następnie maksymalnie nacisnąć pokrętło ustawiania dawki w sposób pokazany na rysunku poniżej.
 - Należy pozostawić igłę pod skórą **i przytrzymać pokrętło ustawiania dawki wciśnięte przez co najmniej 10 sekund.**
 - **Liczba oznaczająca dawkę pokazana na wskaźniku dawki powróci na 0. Wskazuje to na dostarczenie całej dawki.**
 - Po 10 sekundach, przytrzymując pokrętło ustawiania dawki wciśnięte, należy wyjąć igłę ze skóry.



7. Po wstrzyknięciu

7.1 Upewnienie się, że podano całą dawkę

- **Sprawdzić, czy wskaźnik dawki wskazuje 0.** Potwierdza to, że podano prawidłowo całą dawkę.



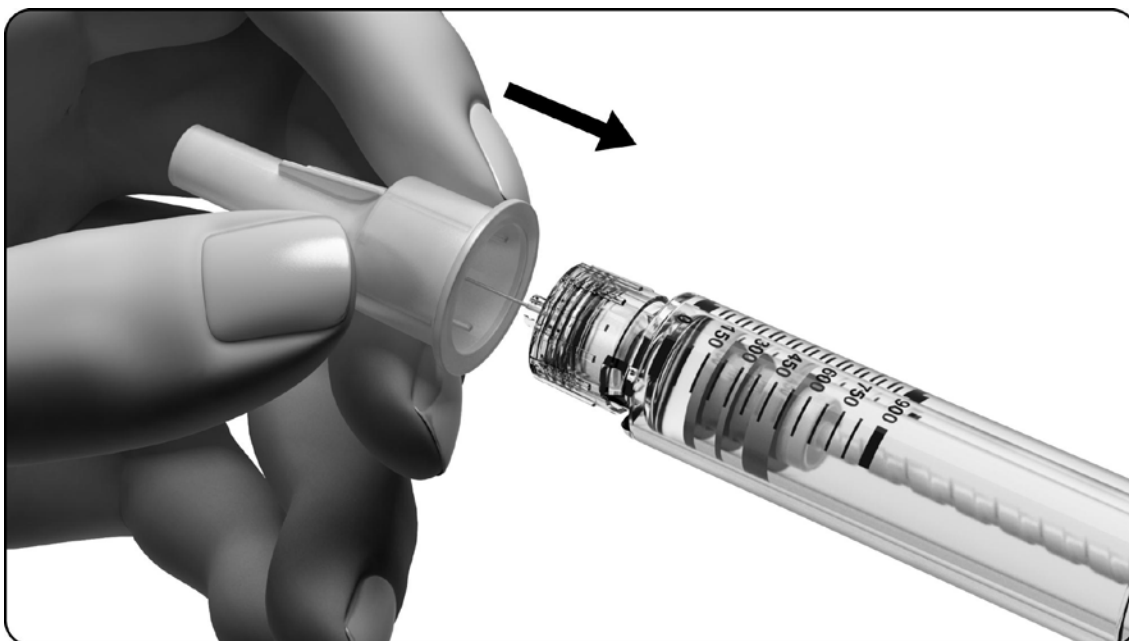
UWAGA:

Jeśli na wskaźniku dawki widoczna jest cyfra większa niż 0, oznacza to, że wstrzykiwacz półautomatyczny jest pusty i że nie podano całej dawki. W takim przypadku należy postępować w następujący sposób:

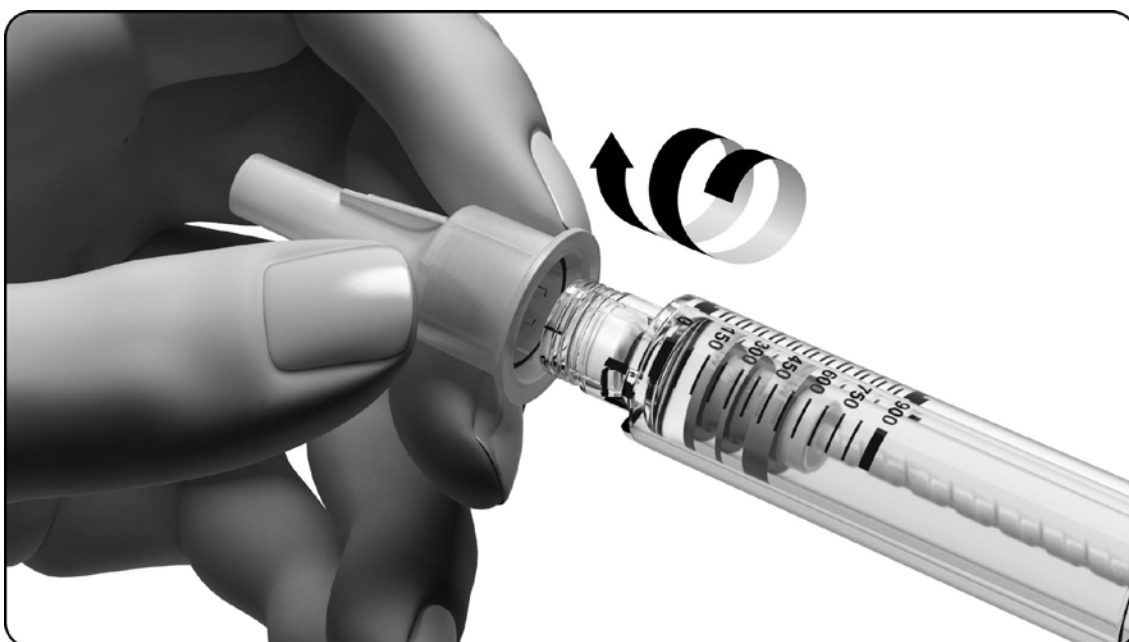
- *Liczba pokazana na wskaźniku dawki wskazuje **brakującą ilość** roztworu GONAL-f potrzebną do podania całej dawki. Jest to dawka, którą należy podać we wstrzyknięciu przy użyciu nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.*
- *W celu podania całej dawki należy postępować zgodnie z punktami opisanymi powyżej od punktu „2. Przed rozpoczęciem stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego” aż do punktu „3.3 Przygotowanie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do pierwszego użyciu”. Po zrobieniu tego należy ustawić dawkę na brakującą ilość wyświetlaną na pustym wstrzykiwaczu, który był właśnie skończony, i wstrzyknąć tę ilość przy użyciu nowego wstrzykiwacza.*

7.2 Zdjęcie igły

- Należy zdjąć igłę po każdym wstrzyknięciu.
 - Przytrzymać półautomatyczny wstrzykiwacz napełniony mocno na wysokości zbiornika.
 - Ostrożnie nałożyć zewnętrzną nasadkę ponownie na igłę.



Chwycić za zewnętrzną nasadkę igły i odkręcić igłę przekręcając w kierunku przeciwnym do kierunku ruchu wskazówek zegara.



- Należy uważać, aby nie ukłuć się igłą.
- Nigdy nie używać ponownie już używanych igieł. Nigdy nie dzielić się igłami z innymi osobami.
- Następnie nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą półautomatyczny wstrzykiwacz.
- Bezpiecznie usunąć użytą igłę. Należy zapytać się pielęgniarki lub farmaceuty, w jaki sposób usuwać niepotrzebne już wstrzykiwacze.

UWAGA:

Zawsze zdejmować igłę z wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przed założeniem z powrotem nasadki wstrzykiwacza. Nigdy nie przechowywać wstrzykiwacza z nadal nałożoną igłą. Nasadka wstrzykiwacza nie pasuje do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z nałożoną igłą.

7.3. Przechowywanie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

- Najpierw należy zdjąć igłę i nałożyć z powrotem zewnętrzną nasadkę zabezpieczającą wstrzykiwacz półautomatyczny zgodnie z opisem powyżej.
- Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny w bezpiecznym miejscu.
 - Najlepiej schować go do oryginalnego opakowania. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Jeśli wstrzykiwacz jest pusty, należy spytać się farmaceuty, w jaki sposób go usunąć.

8. DZIENNIK LECZENIA

Dzień	Data	Zawartość wstrzykiwacza (j.m.)	Dawka danego dnia (j.m.)	Pozostała zawartość wstrzykiwacza (j.m.)
		900		

Data zatwierdzenia Instrukcji stosowania: