

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)*, еквивалентни на 75 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 75 IU.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Външен вид на праха: бели лиофилизирани пелети.

Външен вид на разтворителя: бистра безцветна течност.

pH на реконституирания разтвор е 6,5 до 7,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитието на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) на по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистирани репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Мястото на инжектиране трябва да се променя ежедневно.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт вижте точка 6.6 и листовката.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренокортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счтено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, COXC е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на СОХС, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се развива след спиране на хормоналното лечение и достига максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежният COXC е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със COXC, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашино-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4).

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на ежедневно прилагане на r-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на r-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/L, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 $\pm$ 5,9	8,8 $\pm$ 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 $\pm$ 10,2	40,7 $\pm$ 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Метионин
Полисорбат 20
Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

За незабавна и еднократна употреба веднага след отваряне и реконституиране на разтвора.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

GONAL-f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят от 1 ml за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 1 ml (стъкло тип I) с гумена запушалка.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1, 5 или 10 флакона с 1, 5 или 10 предварително напълнени спринцовки с разтворител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

GONAL-f трябва да бъде реконституиран с разтворителя преди употреба (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител” в листовката).

GONAL-f може да бъде реконституиран с лутропин алфа и приложен едновременно като една инжекция. В този случай първо трябва да се реконституира разтворът на лутропин алфа и след това в него да се реконституира прахът на GONAL-f.

Проучванията показват, че едновременното приложение с лутропин алфа не променя значително активността, стабилността, фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на активните вещества.

Реконституираният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/025

EU/1/95/001/026

EU/1/95/001/027

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки многодозов флакон съдържа 87 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)*, (еквивалентни на 1 200 IU), с цел да се осигурят 77 микрограма (еквивалентни на 1 050 IU) в 1,75 ml. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

Помощно вещество с известно действие

Реконституираният разтвор съдържа 9,45 mg бензилов алкохол на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Външен вид на праха: бели лиофилизирани пелети.

Външен вид на разтворителя: бистра безцветна течност.

pH на реконституирания разтвор е 6,5 до 7,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднородната форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Следната таблица показва количествата, които трябва да се приложат, за да се осигури предписаната доза:

Доза (IU)	Количество за инжектиране (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) на по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистиранни репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като многодозовата форма на GONAL-f е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

Поради локална реактивност към бензилов алкохол, не трябва да се поставя инжекция на едно и също място в последователни дни.

Индивидуалните флакони с реконституиран разтвор са предназначени само за един пациент.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт вижте точка 6.6 и листовката.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за

степеня на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, COXS е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на COXS може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият COXS може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на COXS включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на COXS, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на COXS и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. COXS може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се развива след спиране на хормоналното лечение и достига максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на COXS.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Разтворител, съдържащ бензилов алкохол

След реконституиране с предоставения разтворител, този лекарствен продукт съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Чувствителност към латекс

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя за реконституиране, съдържа латекс (естествен сух каучук), който може да причини тежки алергични реакции.

Предлага се лекарствена форма (GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор) без съдържание на бензилов алкохол и латекс в случай на свръхчувствителност към тези помощни вещества.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonadotropin по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкият СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4).

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на

ежедневно прилагане на г-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на г-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи г-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 $\pm$ 5,9	8,8 $\pm$ 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 $\pm$ 10,2	40,7 $\pm$ 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При зайци лекарствената форма, реконституирана с 0,9% бензилов алкохол, и 0,9% бензилов алкохол самостоятелно са дали като резултат леки кръвоизливи и не много остро възпаление след прилагане на единична подкожна инжекция или съответно леки възпалителни и дегенеративни изменения след прилагане на единична мускулна инжекция.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтворител

Вода за инжекции

Бензилов алкохол

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

Реконституираният разтвор е стабилен за период от 28 дни при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

GONAL-f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 2 ml (стъкло тип I) с гумена запушалка. Спринцовките за приложение от полипропилен с предварително поставена игла от неръждаема стомана, също са включени в опаковката.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 флакон прах и една предварително напълнена спринцовка с разтворител за реконституиране и 15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах трябва да се реконституира с 2 ml предоставен разтворител преди употреба.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се реконституира с други опаковки GONAL-f.

Осигуреният разтворител в предварително напълнена спринцовка трябва да се използва само за реконституиране и след това да бъде изхвърлен в съответствие с местните изисквания. Многодозовата кутия на GONAL-f съдържа комплект спринцовки за приложение, които са градуирани в FSH единици. Освен това може да се използва и спринцовка от 1 ml, градуирана в ml, с предварително поставена игла за подкожно приложение (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител” в листовката.

Реконституираният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки многодозов флакон съдържа 44 микрограма фолитропин алфа (follitropin alfa)*, (еквивалентни на 600 IU), с цел да се осигурят 33 микрограма (еквивалентни на 450 IU) в 0,75 ml. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

Помощно вещество с известно действие

Реконституираният разтвор съдържа 9,45 mg бензилов алкохол на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Външен вид на праха: бели лиофилизирани пелети.

Външен вид на разтворителя: бистра безцветна течност.

pH на реконституирания разтвор е 6,5 до 7,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднородната форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Следната таблица показва количествата, които трябва да се приложат, за да се осигури предписаната доза:

Доза (IU)	Количество за инжектиране (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) на по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистиранни репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като многодозовата форма на GONAL-f е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

Поради локална реактивност към бензилов алкохол, не трябва да се поставя инжекция на едно и също място в последователни дни.

Индивидуалните флакони с реконституиран разтвор са предназначени само за един пациент.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт вижте точка 6.6 и листовката.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за

степен на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде сметено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, COXS е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на COXS може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият COXS може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на COXS включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на COXS, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на COXS и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. COXS може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се развива след спиране на хормоналното лечение и достига максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на COXS.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Разтворител, съдържащ бензилов алкохол

След реконституиране с предоставения разтворител, този лекарствен продукт съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Чувствителност към латекс

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя за реконституиране, съдържа латекс (естествен сух каучук), който може да причини тежки алергични реакции.

Предлага се лекарствена форма (GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор) без съдържание на бензилов алкохол и латекс в случай на свръхчувствителност към тези помощни вещества.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими взаимодействия с лекарствени продукти по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonadotropin по време на бременност. Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (СОХС), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкият СОХС е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със СОХС, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4).

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на

ежедневно прилагане на г-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на г-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/l, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи г-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 $\pm$ 5,9	8,8 $\pm$ 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 $\pm$ 10,2	40,7 $\pm$ 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При зайци лекарствената форма, реконституирана с 0,9% бензилов алкохол, и 0,9% бензилов алкохол самостоятелно са дали като резултат леки кръвоизливи и не много остро възпаление след прилагане на единична подкожна инжекция или съответно леки възпалителни и дегенеративни изменения след прилагане на единична мускулна инжекция.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Захароза

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат дихидрат

Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Разтворител

Вода за инжекции

Бензилов алкохол

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години.

Реконституираният разтвор е стабилен за период от 28 дни при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

GONAL-f се предлага под формата на прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът се предоставя в 3 ml флакони (стъкло тип I) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева отчупваща се капачка. Разтворителят за реконституиране на разтвора е опакован в предварително напълнени спринцовки от 1 ml (стъкло тип I) с гумена запушалка. Спринцовките за приложение от полипропилен с предварително поставена игла от неръждаема стомана, също са включени в опаковката.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 1 флакон прах и една предварително напълнена спринцовка с разтворител за реконституиране и 6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах трябва да се реконституира с 1 ml предоставен разтворител преди употреба.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се реконституира с други опаковки GONAL-f.

Осигуреният разтворител в предварително напълнена спринцовка трябва да се използва само за реконституиране и след това да бъде изхвърлен в съответствие с местните изисквания. Многодозовата кутия на GONAL-f съдържа комплект спринцовки за приложение, които са градуирани в FSH единици. Освен това може да се използва и спринцовка от 1 ml, градуирана в ml, с предварително поставена игла за подкожно приложение (вж. точка „Как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител” в листовката.

Реконституираният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/031

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 150 IU/0,24 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 150 IU (еквивалентни на 11 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)* в 0,24 ml разтвор.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 до 7,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднородната форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистирани репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка GONAL-f с многодозов патрон е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на СОХС, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усили фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими лекарствени взаимодействия по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежкият COXC е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със COXC, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашино-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на ежедневно прилагане на r-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на r-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/L, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полоксамер 188
Захароза
Метионин
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
мета-крезол
Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

След отваряне лекарственият продукт трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник. (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца. Продуктът трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение в периода на използване, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,24 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 4 игли за приложение с писалката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте указанията за употреба.

Преди подкожно приложение и ако се съхранява в хладилник, предварително напълнената писалка трябва да се остави на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране, за да може лекарственият продукт да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се затопля с използване на микровълнова фурна или друг начин за затопляне.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по-късно от 28 дни след първата употреба.

GONAL-f 150 IU/0,24 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

Иглите трябва да се изхвърлят незабавно след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/036

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 300 IU/0,48 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 300 IU (еквивалентни на 22 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)* в 0,48 ml разтвор.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 до 7,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднодозовата форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистиранни репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка GONAL-f с многодозов патрон е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на СОХС, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими лекарствени взаимодействия по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежният COXC е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със COXC, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашино-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на ежедневно прилагане на r-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на r-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/L, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полоксамер 188
Захароза
Метионин
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
мета-крезол
Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

След отваряне лекарственият продукт трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник. (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца. Продуктът трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение в периода на използване, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,48 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 8 игли за приложение с писалката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте указанията за употреба.

Преди подкожно приложение и ако се съхранява в хладилник, предварително напълнената писалка трябва да се остави на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране, за да може лекарственият продукт да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се затопля с използване на микровълнова фурна или друг начин за затопляне.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по-късно от 28 дни след първата употреба.

GONAL-f 300 IU/0,48 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

Иглите трябва да се изхвърлят незабавно след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/033

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 450 IU/0,72 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 450 IU (еквивалентни на 33 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)* в 0,72 ml разтвор.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 до 7,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднородната форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистирани репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка GONAL-f с многодозов патрон е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счтено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на СОХС, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими лекарствени взаимодействия по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежният COXC е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със COXC, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашино-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на ежедневно прилагане на r-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на r-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/L, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полоксамер 188
Захароза
Метионин
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
мета-крезол
Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срог на годност

2 години.

След отваряне лекарственият продукт трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник. (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца. Продуктът трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение в периода на използване, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,72 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 12 игли за приложение с писалката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте указанията за употреба.

Преди подкожно приложение и ако се съхранява в хладилник, предварително напълнената писалка трябва да се остави на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране, за да може лекарственият продукт да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се затопля с използване на микровълнова фурна или друг начин за затопляне.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по-късно от 28 дни след първата употреба.

GONAL-f 450 IU/0,72 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

Иглите трябва да се изхвърлят незабавно след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 900 IU/1,44 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 900 IU (еквивалентни на 66 микрограма) фолитропин алфа (follitropin alfa)* в 1,44 ml разтвор.

* рекомбинантен човешки фоликулостимулиращ хормон (recombinant human follicle stimulating hormone - r-hFSH), произведен в клетки от яйчници на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary - CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър безцветен разтвор.

pH на разтвора е 6,7 до 7,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни жени

- Ановулация (включително синдром на овариална поликистоза) при жени, неподдаващи се на лечение с кломифен цитрат.
- Стимулиране едновременно развитие на няколко фоликула при жени, при които е необходима свръховулация за асистиран репродуктивни технологии (АРТ) като *in vitro*-оплождане (ИВО), интрафалопиев трансфер на гамета и интрафалопиев трансфер на зигота.
- GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е показан за стимулиране на фоликулното развитие при жени с тежък дефицит на LH и FSH.

При възрастни мъже

- GONAL-f е показан за стимулация на сперматогенезата при мъже с вроден или придобит хипогонадотропен хипогонадизъм, едновременно с терапията с човешки хорионгонадотропин (hCG).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с GONAL-f трябва да бъде започната под наблюдението на лекар - специалист в лечението на репродуктивни нарушения.

На пациентите трябва да се осигури точният брой писалки за курса им на лечение и да бъдат обучени да използват подходящи техники на инжектиране.

Дозировка

Клиничната оценка на GONAL-f показва, че дневната доза, терапевтичният режим и процедурите за проследяване на лечението трябва да бъдат индивидуализирани така, че да се оптимизира развитието на фоликулите и да се сведе до минимум рискът от нежелана овариална свръхстимулация. Препоръчително е да се спазват посочените по-долу начални дози.

Между еквивалентни дози от еднодозовата форма и многодозовата форма на GONAL-f е демонстрирана биоеквивалентност.

Жени с ановулация (включително синдром на овариална поликистоза)

GONAL-f може да се прилага като курс от ежедневни инжекции. При жени с менструация лечението трябва да започне през първите 7 дни от менструалния цикъл.

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема започва с доза от 75 IU до 150 IU FSH дневно, която е била увеличавана за предпочитане с 37,5 IU или 75 IU на 7-дневни или, ако е необходимо, на 14-дневни интервали, с цел постигането на адекватен, но не и прекомерен отговор.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Началната доза може да се коригира поетапно (а) по-ниска от 75 IU дневно, ако въз основа на клиничния профил на пациентката (възраст, индекс на телесна маса, овариален резерв) се очаква прекомерен овариален отговор по отношение на броя на фоликулите; или (б) може да се помисли за доза по-висока от 75 до максимум 150 IU дневно, ако се очаква нисък овариален отговор.

Отговорът на пациентката трябва да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген.

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 225 IU FSH.

При постигане на прекомерен овариален отговор, според оценката на лекаря, лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. (вж. точка 4.4). Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниска доза, отколкото в предишния цикъл.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален овариален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма рекомбинантен човешки хорионгонадотропин алфа (r-hCG) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на приложението на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване.

Жени, при които се провежда овариална стимулация с цел едновременно развитие на няколко фоликула преди in vitro-оплождане или други асистиранни репродуктивни технологии

В изпитвания за разрешаване за употреба често прилагана терапевтична схема за предизвикване на свръховулация е включвала прилагането на 150 IU до 225 IU GONAL-f дневно, като началото е на 2-ия или 3-ия ден от цикъла.

В клиничната практика началната доза обикновено се индивидуализира съобразно с клиничните характеристики на пациентката като маркери на овариален резерв, възраст, индекс на телесна маса и, ако е приложимо, предишен овариален отговор на овариална стимулация.

Начална доза

Ако се очаква нисък овариален отговор, началната доза може да се коригира поетапно до не по-висока от 450 IU дневно. Обратно, ако се очаква прекомерен овариален отговор, началната доза може да се намали до под 150 IU.

Отговорът на пациентката трябва да продължи да се проследява внимателно чрез измерване на големината и броя на фоликулите с ултразвук и/или нивото на секреция на естроген, до постигане на адекватно фоликулно развитие.

GONAL-f може да се прилага или самостоятелно, или, за предотвратяване на преждевременна лутеинизация, в комбинация с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH).

Корекция на дозата

Ако не бъде постигнат адекватен отговор (или нисък, или прекомерен овариален отговор), продължението на този лечебен цикъл трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандарта за грижи на лекаря. В случаи на нисък отговор дневната доза не трябва да превишава 450 IU FSH.

Последен етап на зреене на фоликулите

При постигане на оптимален отговор, 24 до 48 часа след последната инжекция GONAL-f се прилага единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG с цел предизвикване на последния етап на зреене на фоликулите.

Жени с тежък дефицит на LH и FSH

При жени с нарушена секреция на LH и FSH целта на лечението с GONAL-f в комбинация с лекарствен продукт, съдържащ лутеинизиращ хормон (LH) е да се стимулира фоликулното развитие, последвано от окончателна матурация след прилагане на човешки хорионгонадотропин (hCG). GONAL-f трябва да се прилага като курс от ежедневни инжекции едновременно с лутропин алфа. Ако пациентката има аменорея и ниска ендогенна секреция на естроген, лечението може да започне по всяко време.

Препоръчителната терапевтична схема започва със 75 IU лутропин алфа дневно и 75 IU до 150 IU FSH. Лечението трябва да бъде съобразено с индивидуалния отговор на пациентката, установен чрез измерване големината на фоликулите с ултразвук и измерване нивото на естроген.

Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU. Времетраенето на стимулацията в рамките на всеки цикъл може да бъде продължено най-много до 5 седмици.

При постигане на оптимален отговор трябва да се приложи единична инжекция с 250 микрограма r-hCG или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последните инжекции с GONAL-f и лутропин алфа. На пациентката се препоръчва да има полово сношение в деня на прилагането на hCG или през следващия ден. Като алтернатива може да бъде проведено вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по лекарска преценка, според клиничния случай.

Може да се обмисли и поддръжка на лутеалната фаза, тъй като недостигът на вещества с лутеотропно действие (LH/hCG) след овулацията може да доведе до преждевременно обратно развитие на жълтото тяло.

При постигане на прекомерен отговор лечението трябва да се преустанови, както и приложението на hCG. Терапията трябва да бъде възобновена през следващия цикъл с по-ниски начални дози на FSH, отколкото в предишния цикъл (вж. точка 4.4).

Мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм

GONAL-f трябва да бъде прилаган в доза от 150 IU три пъти седмично заедно с hCG за минимален период от 4 месеца. Ако след този период не се наблюдава отговор от страна на пациента, комбинираното лечение може да продължи; настоящият клиничен опит сочи, че за постигане на сперматогенеза може да се наложи терапия с продължителност поне 18 месеца.

Специални популации

Старческа възраст

Няма съответно приложение на GONAL-f при пациенти в старческа възраст. Безопасността и ефикасността на GONAL-f при пациенти в старческа възраст не са установени.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на GONAL-f при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не са установени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на GONAL-f в педиатричната популация.

Начин на приложение

GONAL-f е предназначен за подкожно приложение. Инжекцията трябва да се поставя по едно и също време всеки ден.

Първата инжекция GONAL-f трябва да се извърши под пряко медицинско наблюдение. Самостоятелно приложение на GONAL-f трябва да се извършва само от пациенти, които са достатъчно мотивирани, добре обучени и които имат достъп до мнението на специалист.

Тъй като предварително напълнената писалка GONAL-f с многодозов патрон е предназначена за няколко инжекции, трябва да се предоставят ясни указания на пациентите, за да се избегне неправилна употреба на многодозовата форма.

За указания относно приложението с предварително напълнената писалка, вижте точка 6.6 и указанията за употреба.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- тумори на хипоталамуса или на хипофизата
- увеличен размер на яйчника или овариална киста, които не са свързани с поликистоза на яйчника и са с неизвестен произход
- гинекологични кръвотечения с неизвестен произход
- карцином на яйчника, матката или гърдата

GONAL-f не трябва да бъде прилаган при невъзможност за постигане на ефективен отговор, например:

- първична овариална недостатъчност
- малформации на половите органи, несъвместими с бременност
- фиброзни тумори на матката, несъвместими с бременност
- първична тестикуларна недостатъчност

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

GONAL-f е мощен гонадотропен лекарствен продукт и може да предизвика леки до тежки нежелани лекарствени реакции и трябва да се прилага само от лекари, подробно запознати с проблемите на безплодието и тяхното лечение.

Лечението с гонадотропини изисква отделянето на достатъчно време от лекарите и медицинските специалисти, както и наличието на подходяща апаратура за проследяването му. При жените безопасното и ефективно приложение на GONAL-f налага проследяване на овариалния отговор поне с ултразвук, като за предпочитане е комбинирането му с редовно измерване на серумните нива на естрадиол. При отделните пациентки може да има разлики в степента на отговор спрямо приложението на FSH, като при някои отговорът към FSH може да е много слаб, а при други - прекалено силен. Както при мъжете, така и при жените трябва да бъдат използвани най-ниските ефективни дози, съобразени с целите на лечението.

Порфирия

Пациенти с порфирия или фамилна анамнеза за порфирия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с GONAL-f. Влошаване на състоянието им или развитие на порфирия *de novo* може да наложи прекратяване на лечението.

Лечение при жени

Преди започване на лечението причините за безплодие на двойката трябва да бъдат оценени като подходящи, както и да бъдат преценени евентуалните противопоказания за бременност. В частност, пациентките трябва да бъдат изследвани за хипотиреоидизъм, адренкортикална недостатъчност, хиперпролактинемия, като бъде назначено подходящото специфично лечение.

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж, независимо дали като лечение по повод ановулаторно безплодие, или е във връзка с АРТ, може да се наблюдава овариална хиперплазия или да се развие хиперстимулация. Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми, както и внимателното проследяване на лечението биха свели до минимум честотата на подобни случаи. За точна интерпретация на показателите за степента на фоликулно развитие и узряване лекарят трябва да бъде опитен в разчитането на подобни изследвания.

При клиничните проучвания е забелязано повишение на чувствителността на яйчниците към GONAL-f, когато се прилага в комбинация с лутропин алфа. Ако бъде счетено за подходящо увеличение на дозата FSH, за предпочитане е корекцията да се извършва през 7 до 14-дневни интервали и в количества от 37,5 IU до 75 IU.

Не е провеждано директно сравнение между комбинацията от GONAL-f /LH и човешкия менопаузален гонадотропин (hMG). Сравнението на исторически данни предполага, че степента на овулация, постигната с GONAL-f/LH, е сходна с постигнатата с hMG.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)

Известна степен на овариална хиперплазия е очакван ефект на контролираната овариална стимулация. Тя се среща по-често при жени със синдром на овариална поликистоза и обикновено регресира без лечение.

За разлика от неусложнената овариална хиперплазия, СОХС е състояние, което може да се прояви в различни степени на тежест. То включва подчертана овариална хиперплазия, високи нива на полови стероидни хормони в серума и повишаване на съдовия пермеабилитет, което може да доведе до задръжка на течности в перитонеалната, плевралната и, макар и рядко, в перикардната кухина.

При тежки случаи на СОХС може да бъдат наблюдавани следните симптоми: болка в корема, раздуване на корема, значителна овариална хиперплазия, повишаване на телесното тегло, диспнея, олигурия и гастроинтестинални симптоми, включващи гадене, повръщане и диария. Клиничното изследване може да покаже хиповолемия, хемоконцентрация, електролитен дисбаланс, асцит, хемоперитонеум, плеврални изливи, хидроторакс или остър респираторен дистрес. Много рядко тежкият СОХС може да бъде усложнен от торзио на яйчника или тромбоемболични инциденти като белодробна емболия, исхемичен инсулт или инфаркт на миокарда.

Независимите рискови фактори за развитие на СОХС включват млада възраст, чиста телесна маса, синдром на овариална поликистоза, по-високи дози екзогенни гонадотропини, високи абсолютни или бързо повишаващи се серумни нива на естрадиол и предишни епизоди на СОХС, голям брой развиващи се овариални фоликули и голям брой ооцити, получени при цикли на асистирана репродуктивна технология (АРТ).

Придържането към препоръчаните за GONAL-f дози и терапевтични схеми може да сведе до минимум риска от овариална хиперстимулация (вж. точки 4.2 и 4.8). Проследяването на циклите на стимулация с ултразвуково изследване, както и измерването на нивата на естрадиол са препоръчителни за ранно разпознаване на рисковите фактори.

Има доказателства, позволяващи да се предположи, че hCG играе ключова роля в предизвикването на СОХС и че този синдром може да бъде по-тежък и продължителен, ако настъпи бременност. Затова, ако се появят признаци на овариална хиперстимулация, е препоръчително да не се прилага hCG и пациентката да бъде посъветвана да се въздържа от полови сношения или да използва бариерни методи на контрацепция в продължение поне на 4 дни. СОХС може да се развие бързо (в рамките на 24 часа) или за няколко дни и да се превърне в сериозен клиничен проблем. Най-често той се проявява след спиране на хормоналното лечение и достига до максимума си около седем до десет дни след лечението. Затова след прилагането на hCG пациентките трябва да бъдат проследявани за период от поне 2 седмици.

При провеждането на АРТ аспирацията на всички фоликули преди овулацията може да намали риска от развитие на СОХС.

Лек или умерен СОХС обикновено преминава спонтанно. При развитие на тежък СОХС е препоръчително лечението с гонадотропин, ако все още продължава, да бъде прекратено, а пациентката да постъпи в болница и да бъде започната подходяща терапия.

Многоплодна бременност

При пациентките, при които се провежда индукция на овулацията, честотата на многоплодната бременност е повишена в сравнение със зачеването по естествен път. По-голямата част от случаите на многоплодна бременност са близнаци. Многоплодната бременност, особено при повече от два плода, носи повишен риск от усложнения както за майката, така и за плода в перинаталния период.

С цел снижаване на риска от многоплодна бременност се препоръчва внимателно проследяване на овариалния отговор.

При пациентките, подложени на АРТ, рискът от многоплодна бременност е свързан главно с броя на имплантираните ембриони, тяхното качество и възрастта на пациентката.

Пациентките трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от раждане на повече от едно дете преди започване на лечението.

Загуба на плода

При пациентки, при които се провежда стимулация на фоликулния растеж с цел индукция на овулацията или провеждане на АРТ, честотата на загуба на плода поради помятане или аборт е по-висока в сравнение с тази след зачеване по естествен път.

Ектопична бременност

При жени с анамнеза за тубарно заболяване има риск от ектопична бременност, независимо дали тя е резултат от спонтанно зачеване или специфично лечение поради безплодие. Честотата на ектопична бременност след АРТ е съобщавана като по-висока, отколкото в общата популация.

Неоплазми на половата система

Има съобщения за овариални и други неоплазми на половата система, както доброкачествени, така и злокачествени, при жени, подложени на схеми на лечение с няколко лекарства поради безплодие. Все още не е установено дали лечението с гонадотропини повишава риска от развитие на такива тумори при безплодните жени.

Вродени малформации

Честотата на вродените малформации след АРТ е малко по-висока от тази след спонтанно зачеване. Смята се, че това се дължи на разликата в характеристиките на родителите (напр. възраст на майката, характеристики на спермата), както и на многоплодната бременност.

Тромбоемболични инциденти

При жени със скорошно или настоящо тромбоемболично заболяване или при жени с наличие на други рискови фактори за тромбоемболични инциденти като лична или фамилна анамнеза, лечението с гонадотропни хормони може допълнително да повиши риска за влошаване или поява на подобни събития. При такива жени ползата от прилагането на гонадотропин трябва да бъде съобразена с рисковете. Трябва да се отбележи, че и бременността сама по себе си, както и СОХС, също водят до повишен риск от тромбоемболични инциденти.

Лечение при мъже

Повишаването на ендогенните нива на FSH е показателно за първична тестикуларна недостатъчност. При такива пациенти терапията с GONAL-f/hCG няма ефект. GONAL-f не трябва да се използва, когато не може да се постигне ефективен отговор.

Като част от изследванията за установяване отговора на лечението се препоръчва провеждане на анализ на семенната течност 4 до 6 месеца след началото на терапията.

Съдържание на натрий

GONAL-f съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на GONAL-f и други стимулиращи овулацията лекарствени продукти (напр. hCG, кломифен цитрат), може да усилва фоликулния отговор, докато едновременното приложение на агонист или антагонист на GnRH с цел хипофизно десенсибилизиране, може да доведе до покачване на дозата GONAL-f, необходима за предизвикване на адекватен овариален отговор. Не са съобщавани други значими лекарствени взаимодействия по време на терапия с GONAL-f.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съответни показания за употреба на Gonal-f по време на бременност.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) не показват малформации или фето/неонатална токсичност на фолитропин алфа.

Не е наблюдаван тератогенен ефект при проучванията върху животни (вж. точка 5.3). В случай на експозиция по време на бременност клиничните данни са недостатъчни, за да се изключи тератогенен ефект на GONAL-f.

Кърмене

GONAL-f не е показан по време на кърмене.

Фертилитет

GONAL-f е показан за употреба при безплодие (вж. точка 4.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

GONAL-f не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие, овариални кисти и локални реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране).

Често съобщаван е лек до умерен синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който трябва да се счита за риск, свързан с процедурата на стимулиране. Тежният COXC е нечест (вж. точка 4.4).

Тромбоемболия може да се прояви много рядко (вж. точка 4.4).

Списък на нежелани реакции

За използваната терминологията по отношение на честотата се прилагат следните определения: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

Лечение при жени

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Съдови нарушения

Много редки: Тромбоемболия (както във връзка със COXC, така и отделно от него)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Стомашино-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, раздуване на корема, коремен дискомфорт, гадене, повръщане, диария

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много чести: Овариални кисти

Чести: Лек или умерен СОХС (включително свързаните с него симптоми)

Нечести: Тежък СОХС (включително свързаните с него симптоми) (вж. точка 4.4)

Редки: Усложнения на тежък СОХС

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритема, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Лечение при мъже

Нарушения на имунната система

Много редки: Леки до тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции и шок

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: Обостряне или влошаване на астма

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Акне

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: Гинекомастия, варикоцеле

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Реакции на мястото на инжектиране (напр. болка, еритем, хематом, подуване и/или възпаление на мястото на инжектиране)

Изследвания

Чести: Повишаване на телното

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Ефектът от предозирането на GONAL-f е неизвестен, но въпреки това има възможност за развиване на СОХС (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и лекарствени продукти, регулиращи половата система, гонадотропини, АТС код: G03GA05.

Механизъм на действие

Фоликулостимулиращият (FSH) и лутеинизиращият хормон (LH) се секретират от предната част на хипофизната жлеза в отговор на GnRH и играят допълващи се роли във фоликулното развитие и овулацията. FSH стимулира развитието на овариални фоликули, докато действието на LH е свързано с фоликулното развитие, стероидогенезата и матurationта.

Фармакодинамични ефекти

Нивата на инхибин и естрадиол (E2) се повишават след приложение на r-hFSH с последващо индуциране на фоликулното развитие. Серумните нива на инхибин се повишават бързо и това може да се наблюдава още на третия ден от приложението на r-hFSH, докато за серумните нива на E2 е необходимо повече време и повишение се наблюдава едва от четвъртия ден на лечението. Общият фоликуларен обем започва да се повишава 4 до 5 дни след започване на ежедневно прилагане на r-hFSH и, в зависимост от отговора на пациентката, максимален ефект се постига около 10 дни след началото на приложението на r-hFSH.

Клинична ефикасност и безопасност при жени

При клиничните проучвания пациентките с тежки нарушения в секрецията на FSH и LH се определят при ниво на LH в ендогенния серум $< 1,2$ IU/L, така както се измерва в лабораторията на съответния център. Въпреки това трябва да се имат предвид вариациите в резултатите от измерванията на LH в различните лаборатории.

При клиничните проучвания, сравняващи r-hFSH (фолитропин алфа) и уринарния FSH при APT (вж. таблицата по-долу) и при предизвикване на овулация, GONAL-f е бил по-мошен от уринарния FSH от гледна точка на по-ниската обща доза и по-краткия период на лечение, необходими за стимулиране узряването на фоликулите.

При APT GONAL-f, в по-ниска обща доза и за по-кратък период на лечение от уринарния FSH, е довел до по-голям брой получени ооцити в сравнение с уринарния FSH.

Таблица: Резултати от проучване GF 8407 (рандомизирано проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на GONAL-f с уринарния FSH при асистираните репродуктивни технологии)

	GONAL-f (n = 130)	уринарен FSH (n = 116)
Брой на получените ооцити	11,0 ± 5,9	8,8 ± 4,8
Необходими дни за стимулация на FSH	11,7 ± 1,9	14,5 ± 3,3
Необходима обща доза FSH (брой ампули FSH 75 IU)	27,6 ± 10,2	40,7 ± 13,6
Нужда от повишаване на дозата (%)	56,2	85,3

Разликите между двете групи са статистически значими ($p < 0,05$) по отношение на всички изброени критерии.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже

При мъже с нарушена секреция на FSH GONAL-f, прилаган едновременно с hCG за период от поне 4 месеца, индуцира сперматогенезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма фармакокинетично взаимодействие между фолитропин алфа и лутропин алфа при едновременно приложение.

Разпределение

След интравенозно приложение фолитропин алфа се разпределя в екстрацелуларните течности при начален полуживот от около 2 часа и се елиминира от организма при терминален полуживот от 14 до 17 часа. Стационарният обем на разпределение е в интервала от 9 до 11 l.

След подкожно приложение абсолютната бионаличност е 66% и привидният терминален полуживот е в интервала от 24 до 59 часа. Пропорционалност на дозата след подкожно приложение е доказана до 900 IU. При многократно приложение фолитропин алфа кумулира трикратно, като достига стационарно състояние в рамките на 3 до 4 дни.

Елиминиране

Общият клирънс е 0,6 l/h, като около 12% от фолитропин алфа се екскретира в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В добавка към вече споменатото в други раздели на тази КХП, неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност и генотоксичност при еднократно и многократно прилагане.

При плъхове, подложени на фармакологични дози фолитропин алфа (≥ 40 IU/kg/дневно) за продължителен период, е съобщено за нарушения във фертилитета, дължащи се на намалена плодовитост.

Във високи дози (≥ 5 IU/kg/дневно) фолитропин алфа причинява намаление в броя на жизнеспособните плодове, без да проявява тератогенност, а също и дистоция, сходна с наблюдаваната при уринарния менопаузален гонадотропин (hMG). Въпреки това, тъй като GONAL-f не е показан при бременност, тези данни имат ограничена клинична стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полоксамер 188
Захароза
Метионин
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
мета-крезол
Фосфорна киселина, концентрирана (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

След отваряне лекарственият продукт трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник. (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарственият продукт може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца. Продуктът трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение в периода на използване, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1,44 ml инжекционен разтвор в 3 ml патрон (стъкло тип I) с ограничител за бутало (халобутилова гума) и алуминиева обкатка с вложка от черна гума.

Опаковка от една предварително напълнена писалка и 16 игли за приложение с писалката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте указанията за употреба.

Преди подкожно приложение и ако се съхранява в хладилник, предварително напълнената писалка трябва да се остави на стайна температура за най-малко 30 минути преди инжектиране, за да може лекарственият продукт да достигне стайна температура. Писалката не трябва да се затопля с използване на микровълнова фурна или друг начин за затопляне.

Приготвеният разтвор не трябва да се прилага, ако съдържа частици или не е бистър.

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли не по-късно от 28 дни след първата употреба.

GONAL-f 900 IU/1,44 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка е разработен така, че да не позволява отстраняване на патрона.

Иглите трябва да се изхвърлят незабавно след инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 1995 г.

Дата на последно подновяване: 20 октомври 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ourietta
1170 Aubonne
Швейцария

или

Merck S.L.
C/Batanes 1
28760 Tres Cantos (Madrid)
Испания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 Modugno (BA)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 75 IU, КУТИЯ ОТ 1, 5, 10 ФЛАКОНА И 1, 5, 10 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 75 IU. Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 75 IU

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат монохидрат, метионин, полисорбат 20, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH).
Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтворител.

5 флакона с прах за инжекционен разтвор.
5 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител.

10 флакона с прах за инжекционен разтвор.
10 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван разтвор да се изхвърля.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/025	1 флакон с прах за инжекционен разтвор 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
EU/1/95/001/026	5 флакона с прах за инжекционен разтвор 5 предварително напълнени спринцовки с разтворител
EU/1/95/001/027	10 флакона с прах за инжекционен разтвор 10 предварително напълнени спринцовки с разтворител

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:
Партида на разтворителя:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 75 iu

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 75 IU, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 75 IU прах за инжекционен разтвор
фолитропин алфа
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

75 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL-f 75 IU, ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА С
РАЗТВОРИТЕЛ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за прах за инжекционен разтвор на GONAL-f
вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml/предварително напълнена спринцовка

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 1050 IU/1,75 mL, КУТИЯ ОТ ЕДИН ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки многодозов флакон съдържа 87 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 1 200 IU.
Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%.

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 2 ml разтворител.

15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за многократно инжектиране.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Наличната предварително напълнена спринцовка с разтворител трябва да се използва само за разтваряне.

Флаконът с реконституирания разтвор трябва да се използва само за един пациент.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърля след 28 дни.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/021

1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
15 спринцовки за еднократна употреба

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:
Партида на разтворителя:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 1050 iu

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 1050 IU/1,75 ML, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах за инжекционен разтвор
фолитропин алфа
S.C.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ДАТА НА РЕКОНСТИТУИРАНЕ

Дата:

5. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

6. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 200 IU/флакон

7. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL-f 1050 IU/1,75 mL, ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА
СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за употреба с GONAL-f 1050 IU/1,75 ml
вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml/предварително напълнена спринцовка

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 450 IU/0,75 mL, КУТИЯ ОТ 1 ФЛАКОН И 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки многодозов флакон съдържа 44 микрограма фолитропин алфа, еквивалентни на 600 IU.
Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 600 IU.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH) и натриев хидроксид (за корекция на pH).

Разтворител за инжекционен разтвор: вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%.

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтворител.

6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в FSH единици.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за многократно инжектиране.

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Наличната предварително напълнена спринцовка с разтворител трябва да се използва само за разтваряне.

Флаконът с реконституирания разтвор трябва да се използва само за един пациент.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Всеки неизползван разтвор да се изхвърля след 28 дни.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/031 1 флакон с прах за инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка с разтворител
6 спринцовки за еднократна употреба

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:
Партида на разтворителя:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 450 iu

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 450 IU/0,75 ML, ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах за инжекционен разтвор
фолитропин алфа
S.C.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ДАТА НА РЕКОНСТИТУИРАНЕ

Дата:

5. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

6. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

600 IU/флакон

7. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**GONAL-f 450 IU/0,75 mL, ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА
СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за употреба с GONAL-f 450 IU/0,75 ml
вода за инжекции, бензилов алкохол 0,9%

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml/предварително напълнена спринцовка

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 150 IU/0,24 ml ПИСАЛКА, КУТИЯ С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 150 IU/0,24 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 150 IU (еквивалентни на 11 микрограма) фолитропин алфа в 0,24 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метакрезол, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 многодозова предварително напълнена писалка
4 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарството може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/036 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
4 игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 150 iu/0,24 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 150 IU/0,24 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 150 IU/0,24 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа
подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Срок на годност след първа употреба: 28 дни

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 IU/0,24 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 300 IU/0,48 ml ПИСАЛКА, КУТИЯ С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 300 IU/0,48 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 300 IU (еквивалентни на 22 микрограма) фолитропин алфа в 0,48 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 многодозова предварително напълнена писалка
8 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарството може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/033 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
8 игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 300 iu/0,48 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 300 IU/0,48 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 300 IU/0,48 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа
подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Срок на годност след първа употреба: 28 дни

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 IU/0,48 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 450 IU/0,72 mL, КУТИЯ С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 450 IU/0,72 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 450 IU (еквивалентни на 33 микрограма) фолитропин алфа в 0,72 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 многодозова предварително напълнена писалка
12 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарството може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/034 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
12 игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 450 iu/0,72 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 450 IU/0,72 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 450 IU/0,72 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа
подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Срок на годност след първа употреба: 28 дни

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

450 IU/0,72 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

GONAL-f 900 IU/1,44 ml ПИСАЛКА, КУТИЯ С 1 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

GONAL-f 900 IU/1,44 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена многодозова писалка съдържа 900 IU (еквивалентни на 66 микрограма) фолитропин алфа в 1,44 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 многодозова предварително напълнена писалка
16 инжекционни игли

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Преди отваряне и по време на срока на годност лекарството може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и след това трябва да се изхвърли.

След отваряне лекарството трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/95/001/035 инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
16 игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

gonal-f 900 iu/1,44 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

GONAL-f 900 IU/1,44 ML ПИСАЛКА, ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

GONAL-f 900 IU/1,44 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа
подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP
Срок на годност след първа употреба: 28 дни

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

900 IU/1,44 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържа яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивни технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете) като „ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гамета“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт\.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно).
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да инжектирате GONAL-f, преди да можете да си инжектирате лекарството сами.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията в края на тази листовка под заглавието „Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител”.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU).

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който е описан в точка 4. COXC, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телното, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона след „Годен до:” / „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

Лекарството трябва да се употреби веднага след приготвянето му.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

GONAL-f не трябва да се прилага като смес с други лекарства в една и съща инжекция, с изключение на лутропин алфа. Проучванията са показали, че тези две лекарства могат да се смесват и да се инжектират заедно, без това да повлияе негативно върху някой от продуктите.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всеки флакон съдържа 5,5 микрограма фолитропин алфа.
- След приготвяне на крайния инжекционен разтвор във всеки милилитър от разтвора има 75 IU (5,5 микрограма) фолитропин алфа.
- Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метионин, полисорбат 20, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН.
- Разтворителят е вода за инжекции.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
- Прахът представлява бели пелети в стъклен флакон.
- Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща по 1 ml.
- GONAL-f се предлага в опаковки от 1, 5, 10 флакона прах със съответния брой предварително напълнени спринцовки с разтворител. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

КАК ДА ПРИГОТВИТЕ И ИЗПОЛЗВАТЕ GONAL-f ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ

- Този раздел обяснява как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител.
- Преди да започнете приготвянето, моля, първо прочетете изцяло тези указания.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

1. Измийте ръцете си и намерете чисто място

- Важно е Вашите ръце и материалите, които използвате, да са максимално чисти.
- Подходящо място е чиста маса или кухненска повърхност.

2. Съберете всичко, което Ви е необходимо и го подредете:

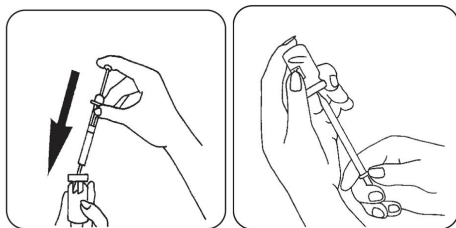
- 1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворителя (бистрата течност)
- 1 флакон, съдържащ GONAL-f (белия прах)
- 1 игла за разтваряне
- 1 фина игла за инжектиране под кожата

В опаковката не са включени:

- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 контейнер за остри предмети

3. Приготвяне на разтвора

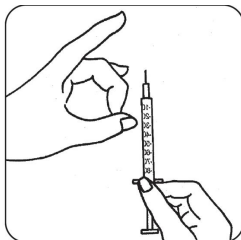
- Махнете предпазните капачки от флакона с прах и от предварително напълнената спринцовка.
- Поставете иглата за разтваряне върху предварително напълнената спринцовка, вкарайте я във флакона с прах и бавно инжектирайте цялото количество разтворител. Леко завъртете без да изваждате спринцовката. Не разклащайте.
- Проверете дали полученият разтвор е бистър и дали не съдържа частици.
- Обърнете флакона нагоре и внимателно изтеглете разтвора обратно в спринцовката като издърпвате буталото.
- Махнете спринцовката от флакона и я оставете внимателно. Не докосвайте иглата и не допускате тя да се допира до никакви повърхности.



(Ако Ви е предписан повече от един флакон GONAL-f, бавно инжектирайте повторно разтвора в друг флакон с прах, докато целият предписан брой флакони с прах бъдат разтворени в разтворителя. Ако Ви е предписан лутропин алфа в добавка към GONAL-f, може също така да смесите двете лекарства, вместо да ги инжектирате поотделно. След като разтворите праха лутропин алфа, изтеглете разтвора обратно в спринцовката и го инжектирайте повторно във флакона, съдържащ GONAL-f. Щом прахът се разтвори, изтеглете разтвора обратно в спринцовката. Проверете отново дали в разтвора няма частици и, ако не е бистър, не го инжектирайте. В 1 ml разтворител може да се разтворят до три флакона с прах.)

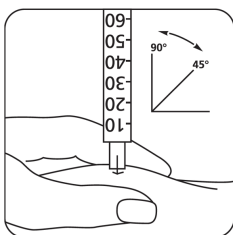
4. Подготовка на спринцовката за инжектиране

- Сменете иглата за разтваряне с тази за подкожно инжектиране.
- Отстранете всички въздушни мехурчета: ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте я с иглата нагоре и леко я почукайте, докато въздухът се събере най-отгоре. Натиснете буталото, докато въздушните мехурчета изчезнат.



5. Инжектиране на дозата

- Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.
- Почистете избраното място от кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.
- Здравно прищипнете кожата и вкарайте иглата под ъгъл 45° до 90° с бързо движение.
- Инжектирайте под кожата чрез плавно натискане на буталото, както Ви е обяснено. Не инжектирайте директно във вена. Инжектирайте целия разтвор без да бързате.
- Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.



6. След инжектирането

Изхвърлете всички използвани материали: щом приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете безопасно всички игли и празни стъклени флакон, за предпочитане в контейнер за остри отпадъци. Всеки неупотребен разтвор трябва да бъде изхвърлен.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържа яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивен технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете) като „ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гамета“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развие COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий, бензилов алкохол и латекс

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Когато се приготвя с предоставения разтворител, това лекарство съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя за реконституиране, съдържа латекс (естествен сух каучук), който може да причини тежки алергични реакции.

Предлага се лекарствена форма (GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор) без съдържание на бензилов алкохол и латекс в случай на алергия към тези съставки.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт\.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Приготвеният разтвор може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да инжектирате GONAL-f, преди да можете да си инжектирате лекарството сами.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията в края на тази листовка под заглавието „Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител”.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU), което съответства на градуирането на спринцовките за приложение, предоставени в опаковката.

Ако използвате друга спринцовка, която показва милилитри (ml) вместо IU, трябва да вземете правилното количество за инжектиране в ml от следната таблица:

Доза за инжектиране (IU)	Обем за инжектиране (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.

- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който е описан в точка 4. COXC, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- COXC може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телотата, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на COXC като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от COXC (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването“).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на телното

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди разваряне да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След като разтворът бъде приготвен, той може да се съхранява до 28 дни.

- Моля запишете върху флакона с GONAL-f датата, на която сте приготвили разтвора.
- Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте разтвор на GONAL-f, останал във флакона след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се прилага като смес с други лекарства в една и съща инжекция.

Препаратът GONAL-f 1050 IU/1,75 ml прах не трябва да се смесва с други опаковки GONAL-f в един и същ флакон или спринцовка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всеки флакон съдържа 1 200 IU фолитропин алфа.
- След разваряне на разтвора, в 1,75 ml разтвор има 1 050 IU (77 микрограма) фолитропин алфа, което означава, че във всеки милилитър от разтвора има 600 IU (44 микрограма).
- Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH.
- Разтворителят съдържа вода за инжекции и бензилов алкохол.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
- Прахът представлява бели пелети в стъклен многодозов флакон.
- Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнена спринцовка, съдържаща 2 ml.
- GONAL-f се предлага в опаковки от 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител и 15 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в международни единици (IU FSH).

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

КАК ДА ПРИГОТВИТЕ И ИЗПОЛЗВАТЕ GONAL-f ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ

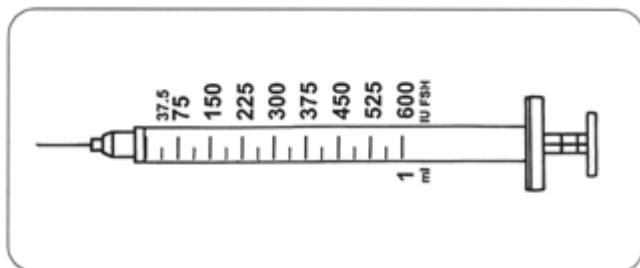
- Този раздел обяснява как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител.
- Преди да започнете приготвянето, моля, първо прочетете изцяло тези указания.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

1. Измийте ръцете си и намерете чисто място

- Важно е Вашите ръце и материалите, които използвате, да са максимално чисти.
- Подходящо място е чиста маса или кухненска повърхност.

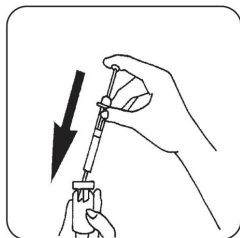
2. Съберете всичко, което Ви е необходимо и го подредете:

- 2 тампона, напоени със спирт
- Предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя (бистрата течност)
- Флаконът, съдържащ GONAL-f (белия прах)
- Празна спринцовка за инжектиране (вижте илюстрацията по-долу)



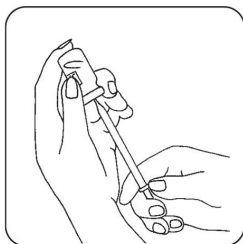
3. Приготвяне на разтвора

- Махнете предпазните капачки от флакона с прах и от предварително напълнената спринцовка.
- Вземете предварително напълнената спринцовка, вкарайте иглата във флакона с прах и бавно инжектирайте цялото количество разтворител във флакона, съдържащ праха.
- Махнете спринцовката от флакона и я изхвърлете (сложете предпазната капачка, за да избегнете нараняване).
- Този флакон съдържа няколко дози GONAL-f. Ще трябва да го съхранявате няколко дни и да изтегляте предписаната доза всеки ден.



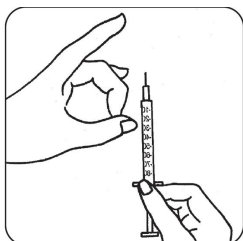
4. Подготвяне на спринцовката за инжектиране

- Леко завъртете флакона GONAL-f, приготвен в стъпка 3, не го разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър и дали не съдържа частици.
- Вземете спринцовката за инжектиране и я напълнете с въздух като издърпате буталото до правилната доза в международни единици (IU FSH).
- Вкарайте иглата във флакона, обърнете флакона нагоре и инжектирайте въздуха във флакона.
- Изтеглете предписаната доза GONAL-f в спринцовката за инжектиране като издърпате буталото, докато достигне правилната доза в IU FSH.



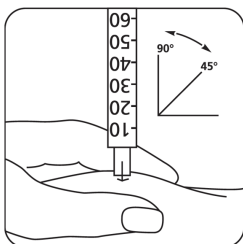
5. Отстраняване на въздушни мехурчета

- Ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте я с иглата нагоре и леко я почукайте, докато въздухът се събере най-отгоре. Натиснете буталото, докато въздушните мехурчета изчезнат.



6. Инжектиране на дозата

- Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.
- Почистете избраното място от кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.
- Здравно прищипнете кожата и вкарайте иглата под ъгъл 45° до 90° с бързо движение.
- Инжектирайте под кожата чрез плавно натискане на буталото, както Ви е обяснено. Не инжектирайте директно във вена. Инжектирайте целия разтвор без да бързате.
- Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.



7. След инжектирането

- Щом приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете безопасно използваните спринцовки, за предпочитане в контейнер за остри отпадъци.
- Съхранявайте стъкления флакон с приготвения разтвор на безопасно място. Може отново да имате нужда от него. Приготвеният разтвор е само за Ваша употреба и не трябва да се дава на други пациенти.
- За следващи инжекции на приготвения разтвор GONAL-f повторете стъпки 4 до 7.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах и разтворител за инжекционен разтвор фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържа яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивни технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете) като „ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гамета“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развivate COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий, бензилов алкохол и латекс

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Когато се приготвя с предоставения разтворител, това лекарство съдържа 1,23 mg бензилов алкохол във всяка доза от 75 IU, които са еквивалентни на 9,45 mg/ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя за реконституиране, съдържа латекс (естествен сух каучук), който може да причини тежки алергични реакции.

Предлага се лекарствена форма (GONAL-f 75 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор) без съдържание на бензилов алкохол и латекс в случай на алергия към тези съставки.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт\.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Приготвеният разтвор може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да инжектирате GONAL-f, преди да можете да си инжектирате лекарството сами.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията в края на тази листовка под заглавието „Как да пригответе и използвате GONAL-f прах и разтворител”.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU), което съответства на градуирането на спринцовките за приложение, предоставени в опаковката.

Ако използвате друга спринцовка, която показва милилитри (ml) вместо IU, трябва да вземете правилното количество за инжектиране в ml от следната таблица:

Доза за инжектиране (IU)	Обем за инжектиране (ml)
75	0,13
150	0,25
225	0,38
300	0,50
375	0,63
450	0,75

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.

- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на овариална хиперстимулация (COXC), който е описан в точка 4. COXC, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- COXC може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телотата, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на COXC като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от COXC (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването“).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на телното

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди разваряне да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След като разтворът бъде приготвен, той може да се съхранява до 28 дни.

- Моля запишете върху флакона с GONAL-f датата, на която сте приготвили разтвора.
- Да не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте разтвор на GONAL-f, останал във флакона след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се прилага като смес с други лекарства в една и съща инжекция.

Препаратът GONAL-f 450 IU/0,75 ml прах не трябва да се смесва с други опаковки GONAL-f в един и същ флакон или спринцовка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всеки флакон съдържа 600 IU фолитропин алфа.
- След разваряне на разтвора, в 0,75 ml разтвор има 450 IU (33 микрограма) фолитропин алфа, което означава, че във всеки милилитър от разтвора има 600 IU (44 микрограма).
- Други съставки са: захароза, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH.
- Разтворителят съдържа вода за инжекции и бензилов алкохол.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на прах и разтворител, които се използват за приготвяне на инжекционен разтвор.
- Прахът представлява бели пелети в стъклен многодозов флакон.
- Разтворителят е бистра безцветна течност в предварително напълнена спринцовка, съдържаща 1 ml.
- GONAL-f се предлага в опаковки от 1 флакон прах с 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител и 6 спринцовки за еднократна употреба, градуирани в международни единици (IU FSH).

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

КАК ДА ПРИГОТВИТЕ И ИЗПОЛЗВАТЕ GONAL-f ПРАХ И РАЗТВОРИТЕЛ

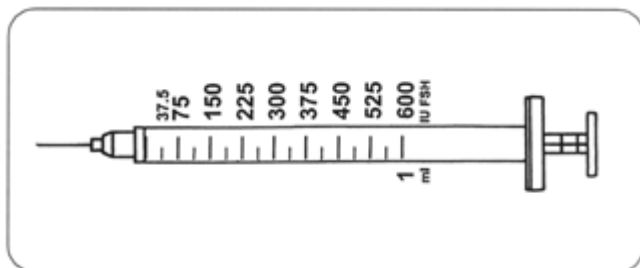
- Този раздел обяснява как да приготвите и използвате GONAL-f прах и разтворител.
- Преди да започнете приготвянето, моля, първо прочетете изцяло тези указания.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.

1. Измийте ръцете си и намерете чисто място

- Важно е Вашите ръце и материалите, които използвате, да са максимално чисти.
- Подходящо място е чиста маса или кухненска повърхност.

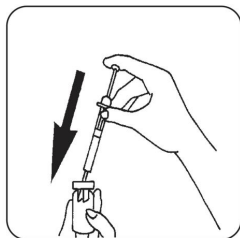
2. Съберете всичко, което Ви е необходимо и го подредете:

- 2 тампона, напоени със спирт
- Предварително напълнената спринцовка, съдържаща разтворителя (бистрата течност)
- Флаконът, съдържащ GONAL-f (белия прах)
- Празна спринцовка за инжектиране (вижте илюстрацията по-долу)



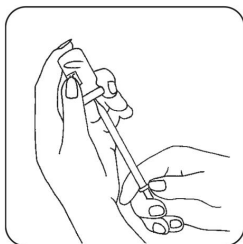
3. Приготвяне на разтвора

- Махнете предпазните капачки от флакона с прах и от предварително напълнената спринцовка.
- Вземете предварително напълнената спринцовка, вкарайте иглата във флакона с прах и бавно инжектирайте цялото количество разтворител във флакона, съдържащ праха.
- Махнете спринцовката от флакона и я изхвърлете (сложете предпазната капачка, за да избегнете нараняване).
- Този флакон съдържа няколко дози GONAL-f. Ще трябва да го съхранявате няколко дни и да изтегляте предписаната доза всеки ден.



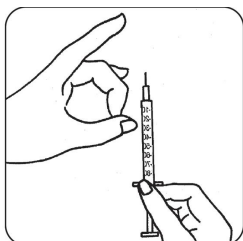
4. Подготовка на спринцовката за инжектиране

- Леко завъртете флакона GONAL-f, приготвен в стъпка 3, не го разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър и дали не съдържа частици.
- Вземете спринцовката за инжектиране и я напълнете с въздух като издърпате буталото до правилната доза в международни единици (IU FSH).
- Вкарайте иглата във флакона, обърнете флакона нагоре и инжектирайте въздуха във флакона.
- Изтеглете предписаната доза GONAL-f в спринцовката за инжектиране като издърпате буталото, докато достигне правилната доза в IU FSH.



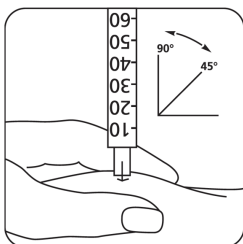
5. Отстраняване на въздушни мехурчета

- Ако забележите въздушни мехурчета в спринцовката, задръжте я с иглата нагоре и леко я почукайте, докато въздухът се събере най-отгоре. Натиснете буталото, докато въздушните мехурчета изчезнат.



6. Инжектиране на дозата

- Инжектирайте разтвора веднага: Вашият лекар или медицинска сестра са Ви посъветвали къде да поставите инжекцията (напр. корема, предната част на бедрото). За да сведете до минимум раздразнението на кожата, всеки ден избирайте различно място за инжектиране.
- Почистете избраното място от кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.
- Здравно прищипнете кожата и вкарайте иглата под ъгъл 45° до 90° с бързо движение.
- Инжектирайте под кожата чрез плавно натискане на буталото, както Ви е обяснено. Не инжектирайте директно във вена. Инжектирайте целия разтвор без да бързате.
- Веднага изтеглете иглата и почистете кожата с кръгово движение с тампон, напоен със спирт.



7. След инжектирането

- Щом приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете безопасно използваните спринцовки, за предпочитане в контейнер за остри отпадъци.
- Съхранявайте стъкления флакон с приготвения разтвор на безопасно място. Може отново да имате нужда от него. Приготвеният разтвор е само за Ваша употреба и не трябва да се дава на други пациенти.
- За следващи инжекции на приготвения разтвор GONAL-f повторете стъпки 4 до 7.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 150 IU/0,24 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Указания за употреба

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивен технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете), като ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гамета“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.,

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате GONAL-f предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията за употреба.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU).

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желаните отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC), който е описан в точка 4. ССЯ, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телното, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на патрона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност продуктът може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След отваряне писалката трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни. Не използвайте никакво лекарство, останало в предварително напълнената Ви писалка след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон съдържа 150 IU (11 микрограма) фолитропин алфа в 0,24 ml разтвор.
- Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, метакрезол, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
- Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 4 игли за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

GONAL-f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 150 IU/0,24 ml

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа (follitropin alfa)

Важна информация за GONAL-f предварително напълнена писалка

- Прочетете указанията за употреба и листовката, преди да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка.
- Винаги спазвайте тези указания за употреба и дадените Ви указания по време на обучението, което сте получили от медицинския специалист, тъй като може да се различават от досегашния Ви опит. Тази информация ще спомогне да се избегне неправилно лечение или инфекция от убождане с игла, или нараняване от счупено стъкло.
- GONAL-f предварително напълнена писалка е само за подкожно инжектиране.
- Използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка само ако медицински специалист Ви обучи как да я използвате правилно.
- Медицинският специалист ще Ви каже колко GONAL-f предварително напълнени писалки са Ви необходими, за да завършите Вашето лечение.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.
- Числата в **контролното прозорче за дозата** отразяват броя международни единици, или IU, и показват дозата фолитропин алфа. Вашият лекар ще Ви каже колко IU фолитропин алфа да инжектирате всеки ден.
- Числата, които се появяват в **контролното прозорче за дозата дозата** Ви помагат:
 - а. Да наберете предписаната Ви доза (Фигура 1).
 - б. Да се уверите, че инжектирането е завършено (Фигура 2).
 - в. Да видите дозата, която остава да се инжектира с втора писалка (Фигура 3).
- Отстранявайте иглата от писалката веднага след всяка инжекция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Не използвайте иглите повторно.

Не споделяйте писалката и/или иглите с друг човек.

Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена, или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

Дневник на лечението е включен в края на указанията за употреба. Използвайте дневника на лечението, за да записвате инжектираното количество.

Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе на лечението Ви.

- Записвайте деня на лечението (колона 1), датата (колона 2), часа на инжекцията (колона 3) и обема на Вашата писалка (колона 4).
- Запишете предписаната Ви доза (колона 5).
- Проверете дали сте задали правилната доза, преди да инжектирате (колона 6).

- След инжектиране, проверете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**.
- Уверете се, че сте приложили цялата инжекция (колона 7) или запишете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**, ако е различно от „0“ (колона 8).
- Когато се налага, направете си инжекция, използвайки втора писалка, като наберете оставащата доза, записана в раздела „Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция“ (колона 8).
- Запишете тази оставаща доза в раздела „Количество, зададено за инжектиране“ (колона 6) на следващия ред.

Използването на Вашия дневник на лечението за записване на Вашата(ите) инжекция(и) всеки ден Ви дава възможност да проверите дали всеки ден сте получили цялата предписана доза.

Примерен дневник на лечението:

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 150 IU/0,24 ml	5 Предписана доза	Прозорче за отчитане на дозата		
					6 Количество, зададено за инжектиране	7 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция 0	8 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция
#1	10/06	07:00	150 IU	100	100	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка
#2	11/06/	07:00	150 IU	100	100	☐ ако е „0“, инжектирането завършено	☒ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество <u>50</u> , като използвате нова писалка
#2	11/06	07:00	150 IU	N/A	50	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка

Запознайте се с Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка

Вашата игла*:



Вашата предварително напълнена писалка:



*Само с цел илюстрация. Доставените игли може да изглеждат малко по-различни.

Цифрите в **контролното прозорче за дозата и върху резервоара показват броя международни единици (IU) от лекарството.

Стъпка 1 Съберете всичко необходимо

- 1.1 Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за най-малко 30 минути преди употреба, за да може лекарството да достигне до стайна температура

Не използвайте микровълнова фурна или друг начин за затопляне за затопляне на писалката.

- 1.2 Подгответе чисто пространство и равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.

- 1.3 Ще са Ви необходими още (не са включени в опаковката):

- тампони, напоени със спирт и контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 4).

- 1.4 Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете добре (Фигура 5).

- 1.5 Извадете с ръка GONAL-f предварително напълнена писалка от опаковката.

Не използвайте никакви инструменти. Употребата на инструменти може да повреди писалката.

- 1.6 Проверете дали името върху предварително напълнената писалка е GONAL-f.

- 1.7 Проверете срока на годност върху етикета на писалката (Фигура 6).

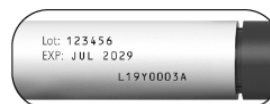
Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако срокът на годност е изтекъл или името върху предварително напълнената писалка не е GONAL-f.



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

Стъпка 2 Пригответе се за инжектиране

- 2.1 Свалете капачката на писалката (Фигура 7).

- 2.2 Проверете дали лекарството е бистро, безцветно и дали не съдържа частици.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е с променен цвят или мътно, тъй като това може да причини инфекция.

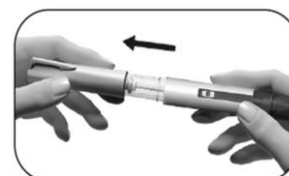
- 2.3 Проверете дали в контролното прозорче за дозата е изписано „0” (Фигура 8).

Изберете мястото на инжектиране:

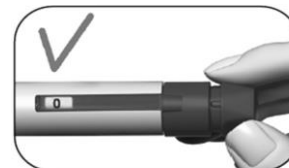
- 2.4 Медицинският специалист трябва да Ви покаже местата на инжектиране в областта на корема, които да използвате (Фигура 9). За да сведете до минимум дразненето на кожата, избирайте различни места на инжектиране всеки ден.

- 2.5 Почистете кожата на мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт.

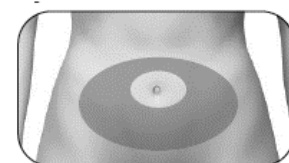
Недейте да докосвате или покривате почистената кожа.



Фиг. 7



Фиг. 8

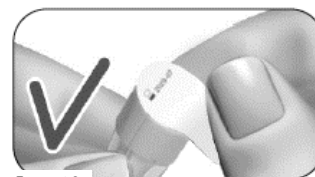


Фиг. 9

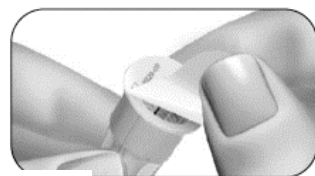
Стъпка 3 Закрепете иглата

Важно: Винаги се уверявайте, че използвате нова игла при всяка инжекция. Повторната употреба на игли може да причини инфекция.

- 3.1 Вземете нова игла. Използвайте само предоставените игли за еднократна употреба.
- 3.2 Проверете дали капачката на иглата не е повредена.
- 3.3 Хванете здраво външната капачка на иглата.
- 3.4 Проверете дали отлепващото се фолио на външната капачка на иглата не е повредено или леко отлепено и дали срокът на годност не е изтекъл (Фигура 10).
- 3.5 Отстранете отлепващото се фолио (Фигура 11).



Фиг. 10



Фиг. 11

Не използвайте иглата, ако е повредена, с изтекъл срок на годност или ако външната капачка на иглата или отлепващото се фолио са повредени, или ако отлепващото се фолио е леко отлепено. Употребата на игли с изтекъл срок на годност или с повредено отлепващо се фолио или външна капачка на иглата може да доведе до инфекция. Изхвърлете иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нова игла.

- 3.6 Завийте външната капачка на иглата върху резбования връх на GONAL-f предварително напълнена писалка, докато усетите леко съпротивление (Фигура 12).



Фиг. 12

Не затягайте иглата твърде силно; може да е трудно да я отстраните след инжектирането.

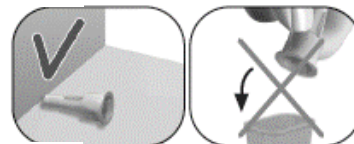
- 3.7 Свалете външната капачка на иглата, като я издърпате внимателно (Фигура 13).
- 3.8 Оставете я настрана, за да я използвате по-късно (Фигура 14).



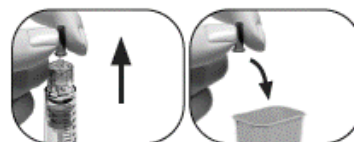
Фиг. 13

Не изхвърляйте външната капачка на иглата, тъй като тя служи за предпазване от убождане с иглата и инфекция при отстраняване на иглата от предварително напълнената писалка.

- 3.9 Дръжте GONAL-f предварително напълнена писалка с насочена нагоре игла (Фигура 15).
- 3.10 Внимателно отстранете и изхвърлете вътрешния предпазител на иглата (Фигура 16).



Фиг. 14



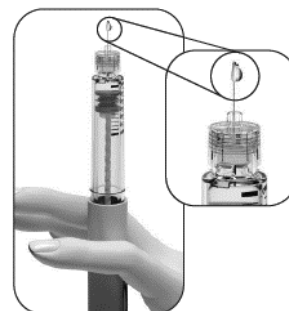
Фиг. 15



Фиг. 16

Не поставяйте отново вътрешния предпазител върху иглата, тъй като това може да доведе до нараняване при убождане с иглата и инфекция.

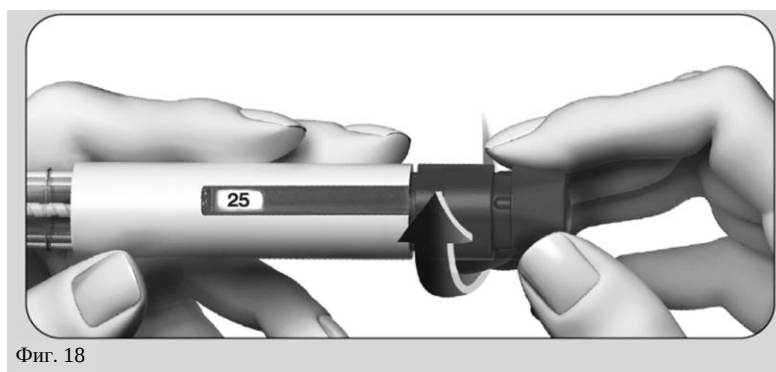
- 3.11 Проверете внимателно върха на иглата за малка(и) капчица(и) течност (Фигура 17).



Фиг. 17

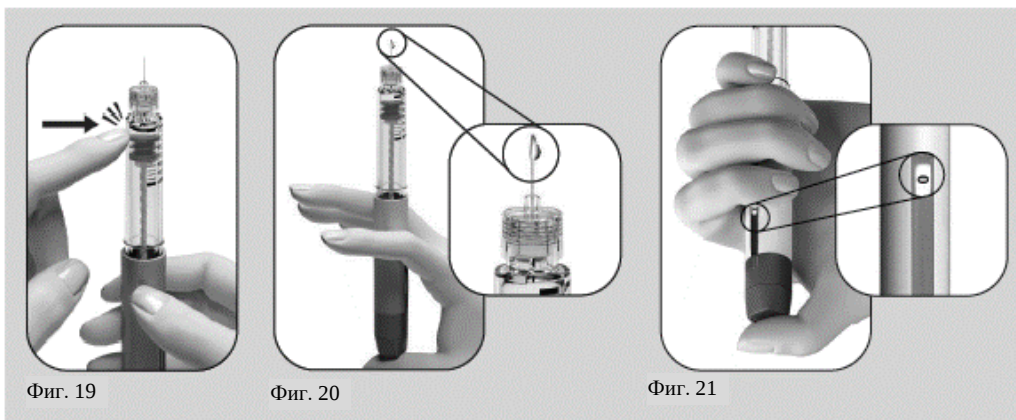
Ако	Тогава
Използвате нова писалка	Проверете за капчица течност при върха на иглата. - Ако видите малка капчица течност, преминете към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза. - Ако не се вижда малка капчица при или близо до върха на иглата, трябва да извършите стъпките в следващата точка, за да отстраните въздуха в системата.
Използвате повторно дадена писалка	НЕ се налага да проверявате за капчица течност. Преминете направо към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза.

Ако не видите малка(и) капчица(и) течност при или близо до върха, когато използвате нова писалка за първи път:



Фиг. 18

1. Леко завъртете бутона за задаване на дозата напред, докато се **покаже „25“** в **Контролното прозорче за дозата** (Фигура 18).
 - Можете да завъртите бутона за дозата обратно, ако сте подминали числото „25“.



Фиг. 19

Фиг. 20

Фиг. 21

2. Дръжте писалката с иглата нагоре.
3. Потупайте леко резервоара (Фигура 19).
4. Натиснете бутона за задаване на доза **докрай**. Ще се появи малка капчица течност при върха на иглата (Фигура 20).

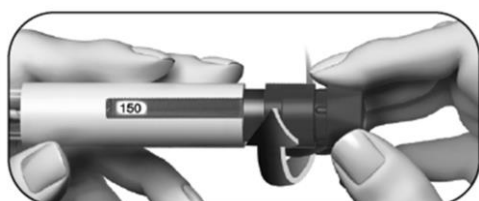
5. Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва „0“ (Фигура 21).
6. Преминете към **Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза**

Ако не се появи малка капчица течност, свържете се с медицинския специалист.

Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза

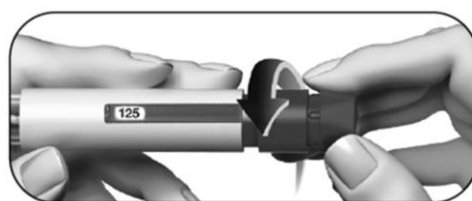
Забележка: Писалката съдържа 150 IU фолитропин алфа. Максималната единична доза, която можете да зададете на 150 IU писалката, е 150 IU. Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

- 4.1 Завъртете бутона за задаване на дозата, докато желаната от Вас доза се покаже в контролното прозорче за дозата.
 - Пример: Ако зададената от Вас доза е „150“ IU, се убедете, че контролното прозорче за дозата показва „150“ (Фигура 22). Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе лечението Ви.



Фиг. 22

- Завъртете бутона за задаване на дозата **напред**, за изберете предписаната Ви доза (Фигура 22).



Фиг. 23

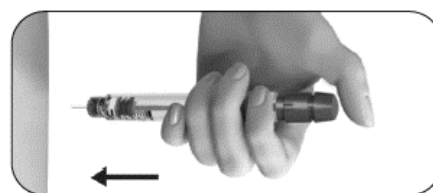
- Можете да завъртите бутона за задаване на дозата **назад**, ако сте подминали желаната доза (Фигура 23).

- 4.2 Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва **цялата доза, която Ви е предписана**, преди да преминете към следващата стъпка.

Стъпка 5 Инжектирайте дозата

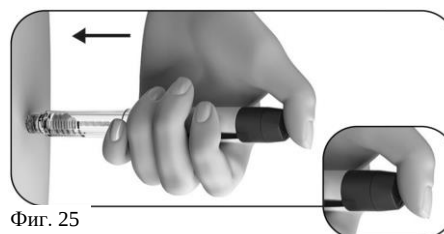
Важно: Инжектирайте дозата, както сте били обучени от медицинския специалист.

- 5.1 Бавно въведете иглата в кожата докрай (Фигура 24).



Фиг. 24

- 5.2 Поставете палеца си в средата на бутона за задаване на дозата. **Бавно натиснете бутона за дозата докрай** и го задръжте, за да завършите инжектирането на цялата доза (Фигура 25).

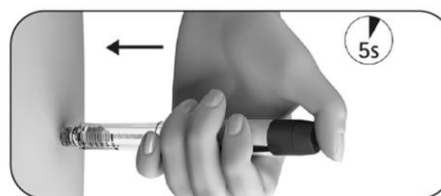


Фиг. 25

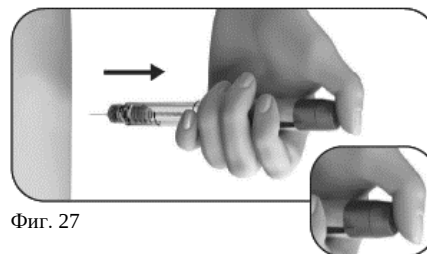
Забележка: Колкото по-голяма е дозата, толкова по-дълго ще отнеме да се инжектира.

5.3 Задръжете бутона за дозата натиснат най-малко 5 секунди, преди да извадите иглата от кожата (Фигура 26).

- Числото в **контролното прозорче за дозата** ще се върне на „0“.
- След най-малко 5 секунди извадете иглата от кожата, **като продължавате да държите бутона за задаване на дозата натиснат** (Фигура 27).
- Когато иглата е извън кожата, пуснете бутона за задаване на дозата.



Фиг. 26



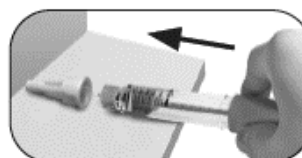
Фиг. 27

Не пускайте бутона за дозата, докато изваждате иглата от кожата.

Стъпка 6 Отстранявайте иглата след всяка инжекция

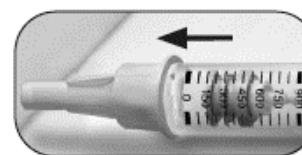
6.1 Поставете външната капачка на иглата на равна повърхност.

6.2 Дръжте здраво GONAL-f предварително напълнената писалка с една ръка и плъзнете иглата във външната капачка на иглата (Фигура 28).



Фиг. 28

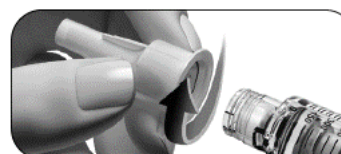
6.3 Продължете, като притиснете затворената игла с поставена капачка срещу твърда повърхност, докато чуete щракване (Фигура 29).



Фиг. 29

6.4 Хванете външната капачка на иглата и развийте иглата, като я завъртите в обратната посока (Фигура 30).

6.5 Изхвърлете използваната игла по безопасен начин в контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 31). Работете с иглата внимателно, за да избегнете нараняване.



Фиг. 30



Фиг. 31

Не използвайте игла повторно и не споделяйте използвана игла.

Стъпка 7 След инжекцията

7.1 Проверете дали сте си инжектирали цялата доза:

- Проверете дали контролното прозорче за дозата показва „0“ (Фигура 32).

Ако контролното прозорче за дозата показва „0“, Вие сте си инжектирали цялата доза.

Ако контролното прозорче за дозата показва число **по-голямо от „0“**, GONAL-f предварително напълнената писалка е празна.

Вие не сте получили цялата предписана доза и трябва да извършите стъпка 7.2 по-долу.



Фиг. 32

7.2 Завършете частичното инжектиране (само когато е необходимо):

- **Контролното прозорче за дозата** ще покаже липсващото количество, което трябва да инжектирате, като използвате нова писалка. В показания пример липсващото количество е “50” IU (Фигура 33).
- За да завършите инжектирането на дозата с втора писалка, повторете Стъпки 1 до 8.



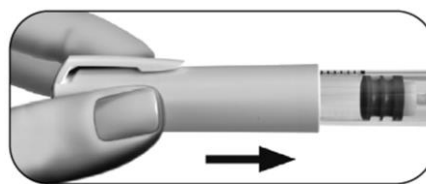
Фиг. 33

Стъпка 8 Съхранение на GONAL-f предварително напълнена писалка

8.1 Поставете капачката на писалката обратно върху писалката, за да избегнете инфекция (Фигура 34).

8.2 Съхранявайте писалката с поставена капачка на безопасно място и както е указано в листовката.

8.3 Когато писалката е изпразнена, попитайте Вашия фармацевт как да я изхвърлите.



Фиг. 34

Не съхранявайте писалката с все още закрепена игла, тъй като това може да причини инфекция.

Не използвайте повторно GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена или повредена, тъй като това може да причини нараняване. Свържете се с лекуващия Ви лекар, ако имате някакви въпроси.

Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 150 IU/0,24 ml	5 Предп исана доза	6 7 8 Прозорче за отчитане на дозата	
					Количество, зададено за инжектиране	Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция 
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	150 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

Дата на последно преразглеждане на тези указания за употреба: {ММ /ГГГГ}.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 300 IU/0,48 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Указания за употреба

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивен технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете), като ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гаметата“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.,

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате GONAL-f предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията за употреба.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU).

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желаните отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC), който е описан в точка 4. ССЯ, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телното, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синуина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на патрона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност продуктът може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След отваряне писалката трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни. Не използвайте никакво лекарство, останало в предварително напълнената Ви писалка след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон съдържа 300 IU (22 микрограма) фолитропин алфа в 0,48 ml разтвор.
- Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH и вода за инжекции.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
- Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 8 игли за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

GONAL-f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 300 IU/0,48 ml

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа (follitropin alfa)

Важна информация за GONAL-f предварително напълнена писалка

- Прочетете указанията за употреба и листовката, преди да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка.
- Винаги спазвайте тези указания за употреба и дадените Ви указания по време на обучението, което сте получили от медицинския специалист, тъй като може да се различават от досегашния Ви опит. Тази информация ще спомогне да се избегне неправилно лечение или инфекция от убождане с игла, или нараняване от счупено стъкло.
- GONAL-f предварително напълнена писалка е само за подкожно инжектиране.
- Използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка само ако медицински специалист Ви обучи как да я използвате правилно.
- Медицинският специалист ще Ви каже колко GONAL-f предварително напълнени писалки са Ви необходими, за да завършите Вашето лечение.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.
- Числата в **контролното прозорче за дозата** отразяват броя международни единици, или IU, и показват дозата фолитропин алфа. Вашият лекар ще Ви каже колко IU фолитропин алфа да инжектирате всеки ден.
- Числата, които се появяват в **контролното прозорче за дозата дозата** Ви помагат:
 - а. Да наберете предписаната Ви доза (Фигура 1).
 - б. Да се уверите, че инжектирането е завършено (Фигура 2).
 - в. Да видите дозата, която остава да се инжектира с втора писалка (Фигура 3).
- Отстранявайте иглата от писалката веднага след всяка инжекция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Не използвайте иглите повторно.

Не споделяйте писалката и/или иглите с друг човек.

Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена, или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

Дневник на лечението е включен в края на указанията за употреба. Използвайте дневника на лечението, за да записвате инжектираното количество.

Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе на лечението Ви.

- Записвайте деня на лечението (колона 1), датата (колона 2), часа на инжекцията (колона 3) и обема на Вашата писалка (колона 4).
- Запишете предписаната Ви доза (колона 5).
- Проверете дали сте задали правилната доза, преди да инжектирате (колона 6).

- След инжектиране, проверете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**.
- Уверете се, че сте приложили цялата инжекция (колона 7) или запишете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**, ако е различно от „0“ (колона 8).
- Когато се налага, направете си инжекция, използвайки втора писалка, като наберете оставащата доза, записана в раздела „Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция“ (колона 8).
- Запишете тази оставаща доза в раздела „Количество, зададено за инжектиране“ (колона 6) на следващия ред.

Използването на Вашия дневник на лечението за записване на Вашата(ите) инжекция(и) всеки ден Ви дава възможност да проверите дали всеки ден сте получили цялата предписана доза.

Примерен дневник на лечението:

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 300 IU/0,48 ml	5 Предписана доза	Прозорче за отчитане на дозата		
					6 Количество, зададено за инжектиране	7 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция	8 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция
#1	10/06	07:00	300 IU	125	125	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка
#2	11/06	07:00	300 IU	125	125	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка
#3	12/06/	07:00	300 IU	125	125	☐ ако е „0“, инжектирането завършено	☒ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество .75 , като използвате нова писалка
#3	12/06	07:00	300 IU	N/A	75	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка

Запознайте се с Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка

Вашата игла*:



Вашата предварително напълнена писалка:

*Само с цел илюстрация. Доставените игли може да изглеждат малко по-различни.

Цифрите в **контролното прозорче за дозата и върху резервоара показват броя международни единици (IU) от лекарството.

Стъпка 1 Съберете всичко необходимо

- 1.1 Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за най-малко 30 минути преди употреба, за да може лекарството да достигне до стайна температура

Не използвайте микровълнова фурна или друг начин за затопяне за затопяне на писалката.

- 1.2 Подгответе чисто пространство и равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.

- 1.3 Ще са Ви необходими още (не са включени в опаковката):

- тампони, напоени със спирт и контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 4).

- 1.4 Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете добре (Фигура 5).

- 1.5 Извадете с ръка GONAL-f предварително напълнена писалка от опаковката.

Не използвайте никакви инструменти. Употребата на инструменти може да повреди писалката.

- 1.6 Проверете дали името върху предварително напълнената писалка е GONAL-f.

- 1.7 Проверете срока на годност върху етикета на писалката (Фигура 6).

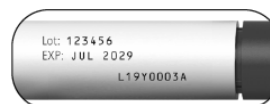
Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако срокът на годност е изтекъл или името върху предварително напълнената писалка не е GONAL-f.



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

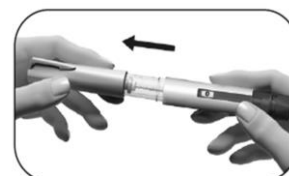
Стъпка 2 Пригответе се за инжектиране

- 2.1 Свалете капачката на писалката (Фигура 7).

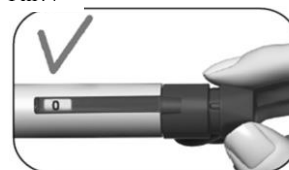
- 2.2 Проверете дали лекарството е бистро, безцветно и дали не съдържа частици.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е с променен цвят или мътно, тъй като това може да причини инфекция.

- 2.3 Проверете дали в контролното прозорче за дозата е изписано „0” (Фигура 8).



Фиг. 7



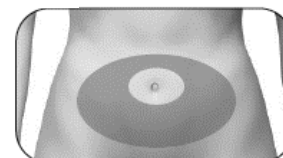
Фиг. 8

Изберете мястото на инжектиране:

- 2.4 Медицинският специалист трябва да Ви покаже местата на инжектиране в областта на корема, които да използвате (Фигура 9). За да сведете до минимум дразненето на кожата, избирайте различни места на инжектиране всеки ден.

- 2.5 Почистете кожата на мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт.

Недейте да докосвате или покривате почистената кожа.

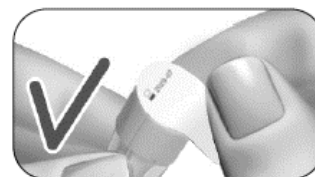


Фиг. 9

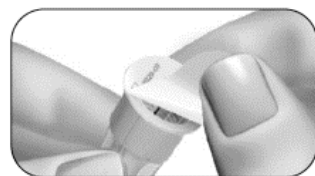
Стъпка 3 Закрепете иглата

Важно: Винаги се уверявайте, че използвате нова игла при всяка инжекция. Повторната употреба на игли може да причини инфекция.

- 3.1 Вземете нова игла. Използвайте само предоставените игли за еднократна употреба.
- 3.2 Проверете дали капачката на иглата не е повредена.
- 3.3 Хванете здраво външната капачка на иглата.
- 3.4 Проверете дали отлепващото се фолио на външната капачка на иглата не е повредено или леко отлепено и дали срокът на годност не е изтекъл (Фигура 10).
- 3.5 Отстранете отлепващото се фолио (Фигура 11).



Фиг. 10



Фиг. 11

Не използвайте иглата, ако е повредена, с изтекъл срок на годност или ако външната капачка на иглата или отлепващото се фолио са повредени, или ако отлепващото се фолио е леко отлепено. Употребата на игли с изтекъл срок на годност или с повредено отлепващо се фолио или външна капачка на иглата може да доведе до инфекция. Изхвърлете иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нова игла.

- 3.6 Завийте външната капачка на иглата върху резбования връх на GONAL-f предварително напълнена писалка, докато усетите леко съпротивление (Фигура 12).



Фиг. 12

Не затягайте иглата твърде силно; може да е трудно да я отстраните след инжектирането.

- 3.7 Свалете външната капачка на иглата, като я издърпате внимателно (Фигура 13).
- 3.8 Оставете я настрана, за да я използвате по-късно (Фигура 14).



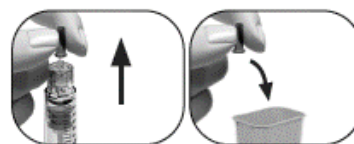
Фиг. 13

Не изхвърляйте външната капачка на иглата, тъй като тя служи за предпазване от убождане с иглата и инфекция при отстраняване на иглата от предварително напълнената писалка.



Фиг. 14

- 3.9 Дръжте GONAL-f предварително напълнена писалка с насочена нагоре игла (Фигура 15).



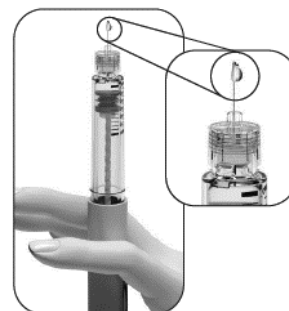
Фиг. 15

- 3.10 Внимателно отстранете и изхвърлете вътрешния предпазител на иглата (Фигура 16).

Фиг. 16

Не поставяйте отново вътрешния предпазител върху иглата, тъй като това може да доведе до нараняване при убождане с иглата и инфекция.

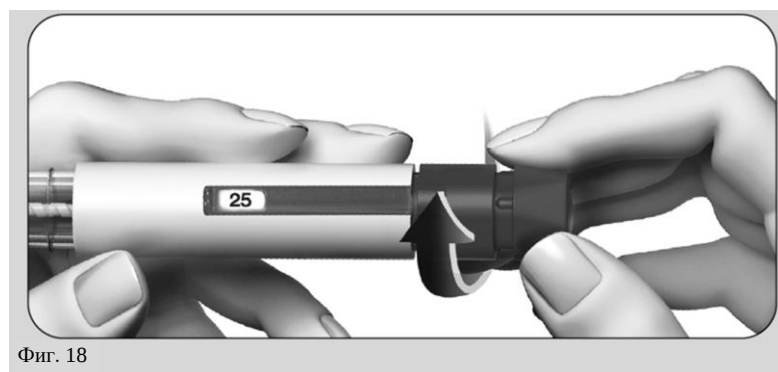
- 3.11 Проверете внимателно върха на иглата за малка(и) капчица(и) течност (Фигура 17).



Фиг. 17

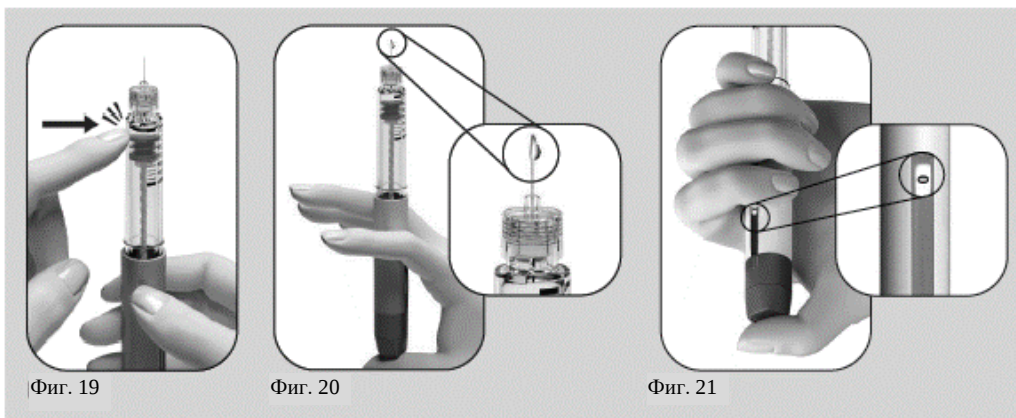
Ако	Тогава
Използвате нова писалка	Проверете за капчица течност при върха на иглата. - Ако видите малка капчица течност, преминете към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза. - Ако не се вижда малка капчица при или близо до върха на иглата, трябва да извършите стъпките в следващата точка, за да отстраните въздуха в системата.
Използвате повторно дадена писалка	НЕ се налага да проверявате за капчица течност. Преминете направо към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза.

Ако не видите малка(и) капчица(и) течност при или близо до върха, когато използвате нова писалка за първи път:



Фиг. 18

1. Леко завъртете бутона за задаване на дозата напред, докато се **покаже „25“** в **Контролното прозорче за дозата** (Фигура 18).
 - Можете да завъртите бутона за дозата обратно, ако сте подминали числото „25“.



Фиг. 19

Фиг. 20

Фиг. 21

2. Дръжте писалката с иглата нагоре.
3. Потупайте леко резервоара (Фигура 19).
4. Натиснете бутона за задаване на доза **докрай**. Ще се появи малка капчица течност при върха на иглата (Фигура 20).

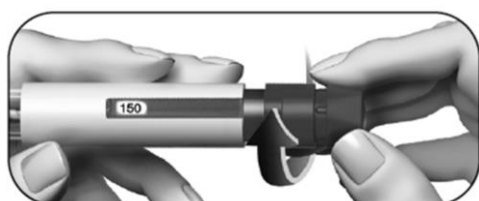
5. Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва „0“ (Фигура 21).
6. Преминете към **Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза**

Ако не се появи малка капчица течност, свържете се с медицинския специалист.

Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза

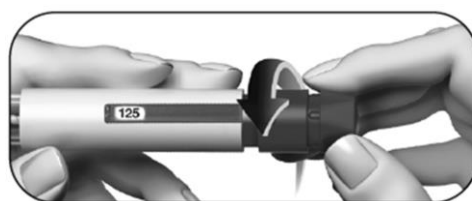
Забележка: Писалката съдържа 300 IU фолитропин алфа. Максималната единична доза, която можете да зададете на 300 IU писалката, е 300 IU. Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

- 4.1 Завъртете бутона за задаване на дозата, докато желаната от Вас доза се покаже в контролното прозорче за дозата.
 - Пример: Ако зададената от Вас доза е „150“ IU, се убедете, че контролното прозорче за дозата показва „150“ (Фигура 22). Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе лечението Ви.



Фиг. 22

- Завъртете бутона за задаване на дозата **напред**, за изберете предписаната Ви доза (Фигура 22).



Фиг. 23

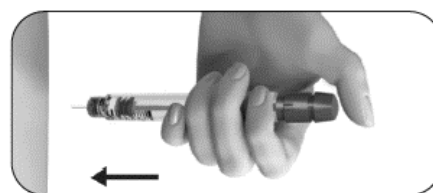
- Можете да завъртите бутона за задаване на дозата **назад**, ако сте подминали желаната доза (Фигура 23).

- 4.2 Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва **цялата доза, която Ви е предписана**, преди да преминете към следващата стъпка.

Стъпка 5 Инжектирайте дозата

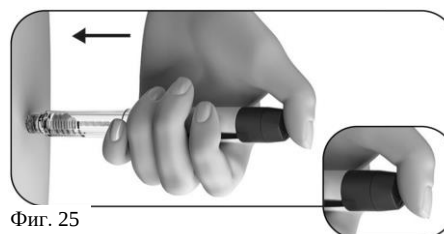
Важно: Инжектирайте дозата, както сте били обучени от медицинския специалист.

- 5.1 Бавно въведете иглата в кожата докрай (Фигура 24).



Фиг. 24

- 5.2 Поставете палеца си в средата на бутона за задаване на дозата. **Бавно натиснете бутона за дозата докрай** и го задръжте, за да завършите инжектирането на цялата доза (Фигура 25).

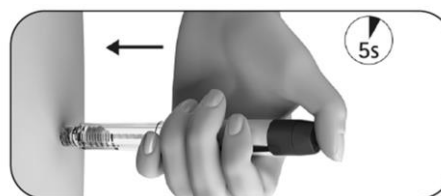


Фиг. 25

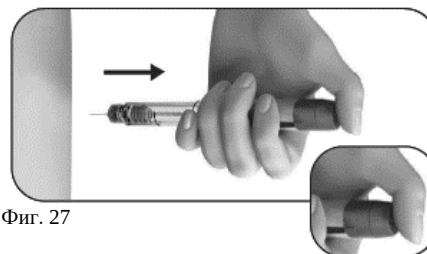
Забележка: Колкото по-голяма е дозата, толкова по-дълго ще отнеме да се инжектира.

5.3 Задръжете бутона за дозата натиснат най-малко 5 секунди, преди да извадите иглата от кожата (Фигура 26).

- Числото в **контролното прозорче за дозата** ще се върне на „0“.
- След най-малко 5 секунди извадете иглата от кожата, **като продължавате да държите бутона за задаване на дозата натиснат** (Фигура 27).
- Когато иглата е извън кожата, пуснете бутона за задаване на дозата.



Фиг. 26



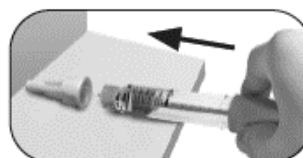
Фиг. 27

Не пускайте бутона за дозата, докато изваждате иглата от кожата.

Стъпка 6 Отстранявайте иглата след всяка инжекция

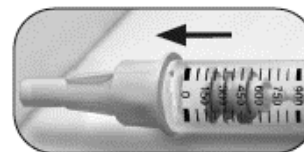
6.1 Поставете външната капачка на иглата на равна повърхност.

6.2 Дръжте здраво GONAL-f предварително напълнената писалка с една ръка и плъзнете иглата във външната капачка на иглата (Фигура 28).



Фиг. 28

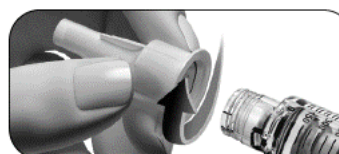
6.3 Продължете, като притиснете затворената игла с поставена капачка срещу твърда повърхност, докато чуete щракване (Фигура 29).



Фиг. 29

6.4 Хванете външната капачка на иглата и развийте иглата, като я завъртите в обратната посока (Фигура 30).

6.5 Изхвърлете използваната игла по безопасен начин в контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 31). Работете с иглата внимателно, за да избегнете нараняване.



Фиг. 30



Фиг. 31

Не използвайте игла повторно и не споделяйте използвана игла.

Стъпка 7 След инжекцията

7.1 Проверете дали сте си инжектирали цялата доза:

- Проверете дали контролното прозорче за дозата показва „0“ (Фигура 32).

Ако контролното прозорче за дозата показва „0“, Вие сте си инжектирали цялата доза.

Ако контролното прозорче за дозата показва число **по-голямо от „0“**, GONAL-f предварително напълнената писалка е празна.

Вие не сте получили цялата предписана доза и трябва да извършите стъпка 7.2 по-долу.



Фиг. 32

7.2 Завършете частичното инжектиране (само когато е необходимо):

- **Контролното прозорче за дозата** ще покаже липсващото количество, което трябва да инжектирате, като използвате нова писалка. В показания пример липсващото количество е “50” IU (Фигура 33).
- За да завършите инжектирането на дозата с втора писалка, повторете Стъпки 1 до 8.



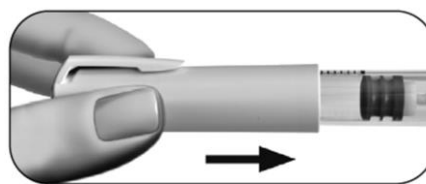
Фиг. 33

Стъпка 8 Съхранение на GONAL-f предварително напълнена писалка

8.1 Поставете капачката на писалката обратно върху писалката, за да избегнете инфекция (Фигура 34).

8.2 Съхранявайте писалката с поставена капачка на безопасно място и както е указано в листовката.

8.3 Когато писалката е изпразнена, попитайте Вашия фармацевт как да я изхвърлите.



Фиг. 34

Не съхранявайте писалката с все още закрепена игла, тъй като това може да причини инфекция.

Не използвайте повторно GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена или повредена, тъй като това може да причини нараняване. Свържете се с лекуващия Ви лекар, ако имате някакви въпроси.

Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 300 IU/0,48 ml	5 Предп исана доза	6 7 8 Прозорче за отчитане на дозата	
					Количество, зададено за инжектиране	Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция 
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	300 IU		☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

Дата на последно преразглеждане на тези указания за употреба: {ММ /ГГГГ}.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 450 IU/0,72 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Указания за употреба

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа”. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон” (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини”. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат”.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа” („лутеинизиращ хормон” или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивен технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете), като ин-витро-оплождане”, „интрафалопиев трансфер на гаметата” или „интрафалопиев трансфер на зигота”.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин” (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.,

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате GONAL-f предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията за употреба.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU).

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG“ (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желаните отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC), който е описан в точка 4. ССЯ, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телното, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на патрона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност продуктът може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След отваряне писалката трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни. Не използвайте никакво лекарство, останало в предварително напълнената Ви писалка след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон съдържа 450 IU (33 микрограма) фолитропин алфа в 0,72 ml разтвор.
- Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH и вода за инжекции.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
- Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 12 игли за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

GONAL-f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 450 IU/0,72 ml

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа (follitropin alfa)

Важна информация за GONAL-f предварително напълнена писалка

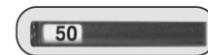
- Прочетете указанията за употреба и листовката, преди да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка.
- Винаги спазвайте тези указания за употреба и дадените Ви указания по време на обучението, което сте получили от медицинския специалист, тъй като може да се различават от досегашния Ви опит. Тази информация ще спомогне да се избегне неправилно лечение или инфекция от убождане с игла, или нараняване от счупено стъкло.
- GONAL-f предварително напълнена писалка е само за подкожно инжектиране.
- Използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка само ако медицински специалист Ви обучи как да я използвате правилно.
- Медицинският специалист ще Ви каже колко GONAL-f предварително напълнени писалки са Ви необходими, за да завършите Вашето лечение.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.
- Числата в **контролното прозорче за дозата** отразяват броя международни единици, или IU, и показват дозата фолитропин алфа. Вашият лекар ще Ви каже колко IU фолитропин алфа да инжектирате всеки ден.
- Числата, които се появяват в **контролното прозорче за дозата дозата** Ви помагат:
 - а. Да наберете предписаната Ви доза (Фигура 1).
 - б. Да се уверите, че инжектирането е завършено (Фигура 2).
 - в. Да видите дозата, която остава да се инжектира с втора писалка (Фигура 3).
- Отстранявайте иглата от писалката веднага след всяка инжекция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Не използвайте иглите повторно.

Не споделяйте писалката и/или иглите с друг човек.

Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена, или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

Дневник на лечението е включен в края на указанията за употреба. Използвайте дневника на лечението, за да записвате инжектираното количество.

Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе на лечението Ви.

- Записвайте деня на лечението (колона 1), датата (колона 2), часа на инжекцията (колона 3) и обема на Вашата писалка (колона 4).
- Запишете предписаната Ви доза (колона 5).
- Проверете дали сте задали правилната доза, преди да инжектирате (колона 6).

- След инжектиране, проверете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**.
- Уверете се, че сте приложили цялата инжекция (колона 7) или запишете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**, ако е различно от „0“ (колона 8).
- Когато се налага, направете си инжекция, използвайки втора писалка, като наберете оставащата доза, записана в раздела „Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция“ (колона 8).
- Запишете тази оставаща доза в раздела „Количество, зададено за инжектиране“ (колона 6) на следващия ред.

Използването на Вашия дневник на лечението за записване на Вашата(ите) инжекция(и) всеки ден Ви дава възможност да проверите дали всеки ден сте получили цялата предписана доза.

Примерен дневник на лечението:

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 450 IU/0,72 ml	5 Предписана доза	Прозорче за отчитане на дозата		
					6 Количество, зададено за инжектиране	7 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция	8 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция
#1	10/06	07:00	450 IU	175	175	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка
#2	11/06	07:00	450 IU	175	175	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка
#3	12/06/	07:00	450 IU	175	175	☐ ако е „0“, инжектирането завършено	☒ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество .75., като използвате нова писалка
#3	12/06	07:00	450 IU	N/A	75	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество като използвате нова писалка

Запознайте се с Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка

Вашата игла*:



Вашата предварително напълнена писалка:



*Само с цел илюстрация. Доставените игли може да изглеждат малко по-различни.

Цифрите в **контролното прозорче за дозата и върху резервоара показват броя международни единици (IU) от лекарството.

Стъпка 1 Съберете всичко необходимо

- 1.1 Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за най-малко 30 минути преди употреба, за да може лекарството да достигне до стайна температура

Не използвайте микровълнова фурна или друг начин за затопяне за затопяне на писалката.

- 1.2 Подгответе чисто пространство и равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.

- 1.3 Ще са Ви необходими още (не са включени в опаковката):

- тампони, напоени със спирт и контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 4).

- 1.4 Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете добре (Фигура 5).

- 1.5 Извадете с ръка GONAL-f предварително напълнена писалка от опаковката.

Не използвайте никакви инструменти. Употребата на инструменти може да повреди писалката.

- 1.6 Проверете дали името върху предварително напълнената писалка е GONAL-f.

- 1.7 Проверете срока на годност върху етикета на писалката (Фигура 6).

Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако срокът на годност е изтекъл или името върху предварително напълнената писалка не е GONAL-f.



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

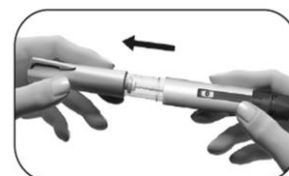
Стъпка 2 Пригответе се за инжектиране

- 2.1 Свалете капачката на писалката (Фигура 7).

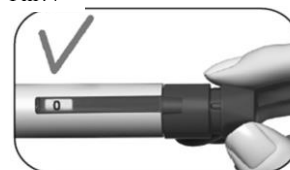
- 2.2 Проверете дали лекарството е бистро, безцветно и дали не съдържа частици.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е с променен цвят или мътно, тъй като това може да причини инфекция.

- 2.3 Проверете дали в контролното прозорче за дозата е изписано „0” (Фигура 8).



Фиг. 7



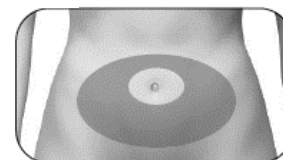
Фиг. 8

Изберете мястото на инжектиране:

- 2.4 Медицинският специалист трябва да Ви покаже местата на инжектиране в областта на корема, които да използвате (Фигура 9). За да сведете до минимум дразненето на кожата, избирайте различни места на инжектиране всеки ден.

- 2.5 Почистете кожата на мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт.

Недейте да докосвате или покривате почистената кожа.

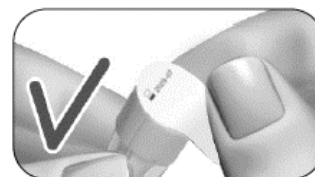


Фиг. 9

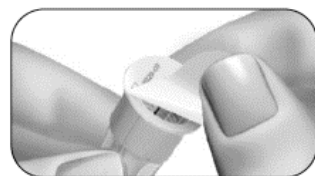
Стъпка 3 Закрепете иглата

Важно: Винаги се уверявайте, че използвате нова игла при всяка инжекция. Повторната употреба на игли може да причини инфекция.

- 3.1 Вземете нова игла. Използвайте само предоставените игли за еднократна употреба.
- 3.2 Проверете дали капачката на иглата не е повредена.
- 3.3 Хванете здраво външната капачка на иглата.
- 3.4 Проверете дали отлепващото се фолио на външната капачка на иглата не е повредено или леко отлепено и дали срокът на годност не е изтекъл (Фигура 10).
- 3.5 Отстранете отлепващото се фолио (Фигура 11).



Фиг. 10



Фиг. 11

Не използвайте иглата, ако е повредена, с изтекъл срок на годност или ако външната капачка на иглата или отлепващото се фолио са повредени, или ако отлепващото се фолио е леко отлепено. Употребата на игли с изтекъл срок на годност или с повредено отлепващо се фолио или външна капачка на иглата може да доведе до инфекция. Изхвърлете иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нова игла.

- 3.6 Завийте външната капачка на иглата върху резбования връх на GONAL-f предварително напълнена писалка, докато усетите леко съпротивление (Фигура 12).



Фиг. 12

Не затягайте иглата твърде силно; може да е трудно да я отстраните след инжектирането.

- 3.7 Свалете външната капачка на иглата, като я издърпате внимателно (Фигура 13).
- 3.8 Оставете я настрана, за да я използвате по-късно (Фигура 14).



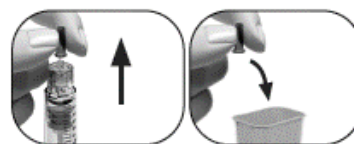
Фиг. 13

Не изхвърляйте външната капачка на иглата, тъй като тя служи за предпазване от убождане с иглата и инфекция при отстраняване на иглата от предварително напълнената писалка.



Фиг. 14

- 3.9 Дръжте GONAL-f предварително напълнена писалка с насочена нагоре игла (Фигура 15).



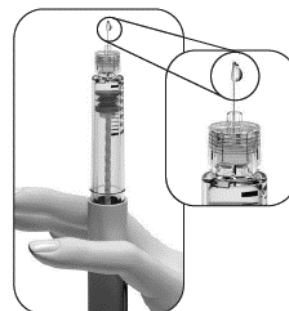
Фиг. 15

- 3.10 Внимателно отстранете и изхвърлете вътрешния предпазител на иглата (Фигура 16).

Фиг. 16

Не поставяйте отново вътрешния предпазител върху иглата, тъй като това може да доведе до нараняване при убождане с иглата и инфекция.

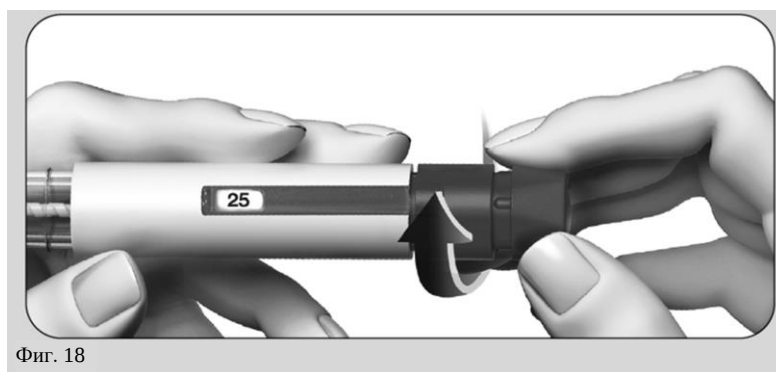
- 3.11 Проверете внимателно върха на иглата за малка(и) капчица(и) течност (Фигура 17).



Фиг. 17

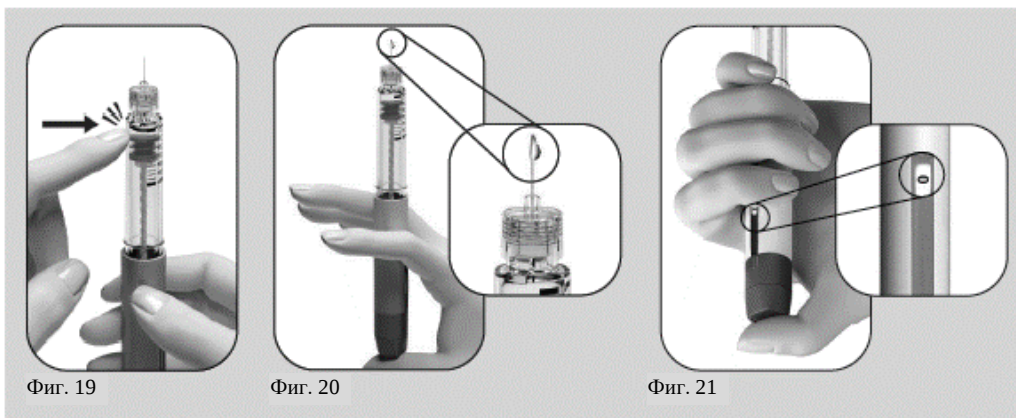
Ако	Тогава
Използвате нова писалка	Проверете за капчица течност при върха на иглата. - Ако видите малка капчица течност, преминете към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза. - Ако не се вижда малка капчица при или близо до върха на иглата, трябва да извършите стъпките в следващата точка, за да отстраните въздуха в системата.
Използвате повторно дадена писалка	НЕ се налага да проверявате за капчица течност. Преминете направо към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза.

Ако не видите малка(и) капчица(и) течност при или близо до върха, когато използвате нова писалка за първи път:



Фиг. 18

1. Леко завъртете бутона за задаване на дозата напред, докато се **покаже „25“** в **Контролното прозорче за дозата** (Фигура 18).
 - Можете да завъртите бутона за дозата обратно, ако сте подминали числото „25“.



Фиг. 19

Фиг. 20

Фиг. 21

2. Дръжте писалката с иглата нагоре.
3. Потупайте леко резервоара (Фигура 19).
4. Натиснете бутона за задаване на доза **докрай**. Ще се появи малка капчица течност при върха на иглата (Фигура 20).

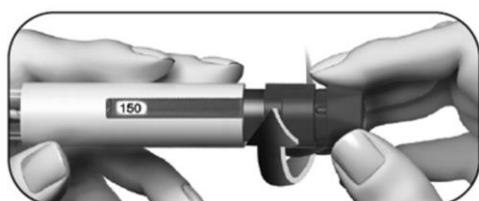
5. Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва „0“ (Фигура 21).
6. Преминете към **Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза**

Ако не се появи малка капчица течност, свържете се с медицинския специалист.

Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза

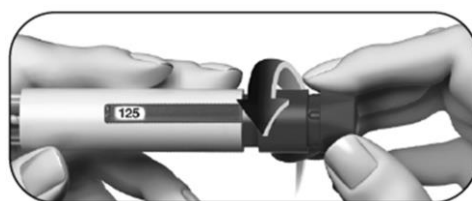
Забележка: Писалката съдържа 450 IU фолитропин алфа. Максималната единична доза, която можете да зададете на 450 IU писалката, е 450 IU. Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

- 4.1 Завъртете бутона за задаване на дозата, докато желаната от Вас доза се покаже в контролното прозорче за дозата.
 - Пример: Ако зададената от Вас доза е „150“ IU, се убедете, че контролното прозорче за дозата показва „150“ (Фигура 22). Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе лечението Ви.



Фиг. 22

- Завъртете бутона за задаване на дозата **напред**, за изберете предписаната Ви доза (Фигура 22).



Фиг. 23

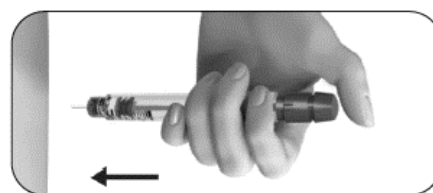
- Можете да завъртите бутона за задаване на дозата **назад**, ако сте подминали желаната доза (Фигура 23).

- 4.2 Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва **цялата доза, която Ви е предписана**, преди да преминете към следващата стъпка.

Стъпка 5 Инжектирайте дозата

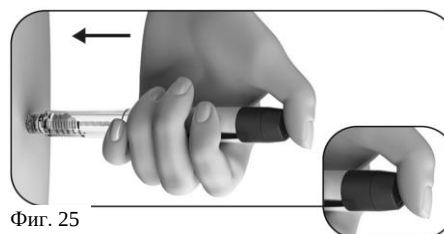
Важно: Инжектирайте дозата, както сте били обучени от медицинския специалист.

- 5.1 Бавно въведете иглата в кожата докрай (Фигура 24).



Фиг. 24

- 5.2 Поставете палеца си в средата на бутона за задаване на дозата. **Бавно натиснете бутона за дозата докрай** и го задръжте, за да завършите инжектирането на цялата доза (Фигура 25).

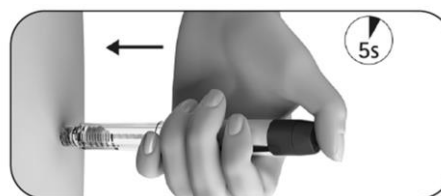


Фиг. 25

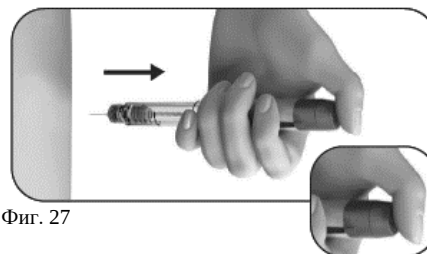
Забележка: Колкото по-голяма е дозата, толкова по-дълго ще отнеме да се инжектира.

5.3 Задръжете бутона за дозата натиснат най-малко 5 секунди, преди да извадите иглата от кожата (Фигура 26).

- Числото в **контролното прозорче за дозата** ще се върне на „0“.
- След най-малко 5 секунди извадете иглата от кожата, **като продължавате да държите бутона за задаване на дозата натиснат** (Фигура 27).
- Когато иглата е извън кожата, пуснете бутона за задаване на дозата.



Фиг. 26



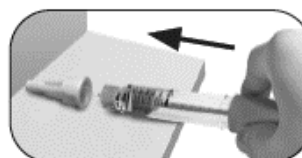
Фиг. 27

Не пускайте бутона за дозата, докато изваждате иглата от кожата.

Стъпка 6 Отстранявайте иглата след всяка инжекция

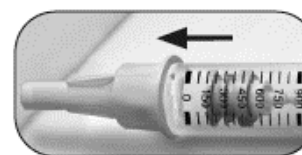
6.1 Поставете външната капачка на иглата на равна повърхност.

6.2 Дръжте здраво GONAL-f предварително напълнената писалка с една ръка и плъзнете иглата във външната капачка на иглата (Фигура 28).



Фиг. 28

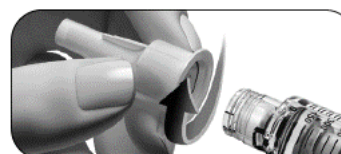
6.3 Продължете, като притиснете затворената игла с поставена капачка срещу твърда повърхност, докато чуete щракване (Фигура 29).



Фиг. 29

6.4 Хванете външната капачка на иглата и развийте иглата, като я завъртите в обратната посока (Фигура 30).

6.5 Изхвърлете използваната игла по безопасен начин в контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 31). Работете с иглата внимателно, за да избегнете нараняване.



Фиг. 30



Фиг. 31

Не използвайте игла повторно и не споделяйте използвана игла.

Стъпка 7 След инжекцията

7.1 Проверете дали сте си инжектирали цялата доза:

- Проверете дали контролното прозорче за дозата показва „0“ (Фигура 32).

Ако контролното прозорче за дозата показва „0“, Вие сте си инжектирали цялата доза.

Ако контролното прозорче за дозата показва число **по-голямо от „0“**, GONAL-f предварително напълнената писалка е празна.

Вие не сте получили цялата предписана доза и трябва да извършите стъпка 7.2 по-долу.



Фиг. 32

7.2 Завършете частичното инжектиране (само когато е необходимо):

- **Контролното прозорче за дозата** ще покаже липсващото количество, което трябва да инжектирате, като използвате нова писалка. В показания пример липсващото количество е “50” IU (Фигура 33).
- За да завършите инжектирането на дозата с втора писалка, повторете Стъпки 1 до 8.



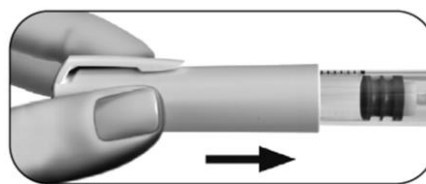
Фиг. 33

Стъпка 8 Съхранение на GONAL-f предварително напълнена писалка

8.1 Поставете капачката на писалката обратно върху писалката, за да избегнете инфекция (Фигура 34).

8.2 Съхранявайте писалката с поставена капачка на безопасно място и както е указано в листовката.

8.3 Когато писалката е изпразнена, попитайте Вашия фармацевт как да я изхвърлите.



Фиг. 34

Не съхранявайте писалката с все още закрепена игла, тъй като това може да причини инфекция.

Не използвайте повторно GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Свържете се с лекуващия Ви лекар, ако имате някакви въпроси.

Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 450 IU/0,72 ml	5 Предп исана доза	6 7 8 Прозорче за отчитане на дозата	
					Количество, зададено за инжектиране	Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция 
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	450 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	450 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	450 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	450 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	450 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	450 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

Дата на последно преразглеждане на тези указания за употреба: {ММ /ГГГГ}.

Листовка: информация за потребителя

GONAL-f 900 IU/1,44 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка фолитропин алфа (follitropin alfa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f
3. Как да използвате GONAL-f
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате GONAL-f
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Указания за употреба

1. Какво представлява GONAL-f и за какво се използва

Какво представлява GONAL-f

GONAL-f съдържа лекарство, наречено „фолитропин алфа“. Фолитропин алфа е вид „фоликулостимулиращ хормон“ (FSH), който принадлежи към група хормони, наречени „гонадотропини“. Гонадотропините участват във възпроизводството и плодовитостта.

За какво се използва GONAL-f

При възрастни жени GONAL-f се използва:

- за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, които нямат овулация и не са се повлияли от лечение с лекарство, наречено „кломифен цитрат“.
- заедно с друго лекарство, наречено „лутропин алфа“ („лутеинизиращ хормон“ или LH), за подпомагане освобождаването на яйцеклетка от яйчника (овулация) при жени, чийто организъм произвежда много малко гонадотропини (FSH и LH).
- за подпомагане развитието на няколко фоликула (всеки съдържащ яйцеклетка) при жени, подложени на асистиран репродуктивни технологии (процедури, които може да Ви помогнат да забременеете), като ин-витро-оплождане“, „интрафалопиев трансфер на гаметата“ или „интрафалопиев трансфер на зигота“.

При възрастни мъже GONAL-f се използва:

- заедно с друго лекарство, наречено „човешки хорионгонадотропин“ (hCG), за подпомагане образуването на сперма при мъже, които са стерилни поради ниско ниво на определени хормони.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате GONAL-f

Преди започване на лечението Вашата оплодителна способност и тази на партньора Ви трябва да бъдат изследвани от лекар, с опит в лечението на нарушения на плодовитостта.

Не използвайте GONAL-f

- ако сте алергични към фоликулостимулиращ хормон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тумор на хипоталамуса или на хипофизната жлеза (и двете са части на мозъка).
- ако сте **жена**:
 - с уголемяване на яйчниците или торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчниците) с неизвестен произход.
 - с вагинално кървене с неясен произход.
 - с рак на яйчниците, матката или гърдата.
 - ако имате състояние, което обикновено прави невъзможна нормалната бременност, като недостатъчност на яйчниците (ранна менопауза) или малформации на възпроизводителните органи.
- ако сте **мъж**:
 - с необратимо увреждане на тестисите.

Не използвайте GONAL-f, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате GONAL-f.

Порфирия

Трябва да кажете на Вашия лекар преди да започнете лечение, ако Вие или някой от членовете на семейството Ви имате порфирия (неспособност за разграждане на порфирины, което може да се предава от родители на деца).

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако:

- кожата Ви започне да се напуква и лесно да се изприщва, особено тази част от нея, която често е изложена на слънчева светлина, и/или
- ако имате стомашни болки или болки в ръцете или краката.,

В случай на описаните по-горе събития Вашият лекар може да Ви препоръча спиране на лечението.

Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)

Ако сте жена, това лекарство повишава риска от развитие на COXS. При този синдром фоликулите се развиват прекалено много и се превръщат в големи кисти. Ако усетите болка в долната част на корема, бързо увеличите теглото си, гадите Ви се или повръщате, или ако имате затруднено дишане, веднага се посъветвайте с Вашия лекар, който може да Ви препоръча да спрете употребата на това лекарство (вижте точка 4).

В случай че нямате овулация и ако се придържате към препоръчаната доза и схема на приложение, появата на COXS е по-малко вероятна. Лечението с GONAL-f рядко причинява тежък COXS, освен ако не е прилагано лекарството, използвано за стимулиране на последния етап на зреене на фоликулите (съдържащо човешки хорионгонадотропин – hCG). Ако развивате COXS, Вашият лекар може да не Ви даде hCG в този цикъл на лечение и може да Ви препоръча да избягвате полови контакти или да използвате бариерен метод за контрацепция за поне четири дни.

Многоплодна бременност

Когато използвате GONAL-f, съществува по-голям риск да заченете едновременно повече от едно дете („многоплодна бременност”, най-често близнаци), отколкото ако забременеете по естествен начин. Многоплодната бременност може да доведе до медицински усложнения за Вас и за бебетата. Можете да намалите риска от многоплодна бременност като използвате правилната доза и схема на приложение на GONAL-f. Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология, рискът от възникване на многоплодна бременност е свързан с Вашата възраст, качеството и броя на оплодените яйцеклетки или ембриони, въведени във Вас.

Аборт

Когато сте подложени на асистирана репродуктивна технология или стимулация на яйчниците за образуване на яйцеклетки, при Вас съществува по-голяма вероятност за аборт отколкото при другите жени.

Проблеми с кръвосъсирването (тромбоемболични събития)

Ако преди време или наскоро сте имали кръвни съсиреци в краката или в белите дробове, сърдечен инфаркт или инсулт, или ако в семейството Ви е имало подобни случаи, може да сте изложени на по-висок риск от възникване на подобни проблеми или те да се влошат по време на лечение с GONAL-f.

Мъже с прекалено високо ниво на FSH в кръвта

Ако сте мъж, прекалено високото ниво на FSH в кръвта може да е показател за увреждане на тестисите. Обикновено, ако имате такъв проблем, GONAL-f не действа.

Ако Вашият лекар реши да опита лечение с GONAL-f, може да поиска да дадете сперма за анализ 4 до 6 месеца след започване на лечението, за да го следи.

Деца и юноши

GONAL-f не е показан за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и GONAL-f

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Ако използвате GONAL-f с други лекарства, които подпомагат овулацията (като hCG или кломифен цитрат), това може да увеличи стимулирането на Вашите фоликули.
- Ако използвате GONAL-f едновременно с агонист или антагонист на гонадотропин освобождаващ хормон (GnRH) (тези лекарства намаляват нивата на половите Ви хормони и спират овулацията), може да имате нужда от по-висока доза GONAL-f за образуване на фоликули.

Бременност и кърмене

Не използвайте GONAL-f, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

GONAL-f съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате GONAL-f

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Използване на това лекарство

- GONAL-f е предназначен за прилагане чрез инжекция непосредствено под кожата (подкожно). Предварително напълнената писалка може да се използва за няколко инжекции.
- Първата инжекция GONAL-f трябва да се направи под наблюдението на Вашия лекар.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да използвате GONAL-f предварително напълнената писалка за инжектиране на лекарството.
- Ако прилагате сами GONAL-f, моля прочетете и следвайте внимателно указанията за употреба.

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши какво количество от лекарството да приемате и колко често. Дозите, описани по-долу, са посочени в международни единици (IU).

Жени

Ако нямате овулация и сте с нередовна или липсваща менструация

- GONAL-f обикновено се прилага ежедневно.
- Ако имате нередовна менструация, започнете да използвате GONAL-f в рамките на първите 7 дни от менструалния цикъл. Ако нямате менструация, може да започнете да използвате лекарството в който и да било ден, удобен за Вас.
- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да се коригира поетапно.
- Дневната доза GONAL-f не трябва да превишава 225 IU.
- Когато се достигне желаний отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден.

Ако Вашият лекар не забележи желан отговор, продължението на този лечебен цикъл с GONAL-f трябва да се оцени и да се прилага в съответствие със стандартната клинична практика.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXS)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас са диагностицирани много ниски нива на хормоните FSH и LH

- Обичайната начална доза GONAL-f е 75 до 150 IU заедно със 75 IU лутропин алфа.
- Ще използвате тези две лекарства всеки ден за период до пет седмици.
- Вашата доза GONAL-f може да се увеличава на всеки 7 или на всеки 14 дни с 37,5 до 75 IU, докато се достигне желаният отговор.
- Когато се достигне желаният отговор, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 до 10 000 IU hCG, 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f и лутропин алфа. Най-доброто време за полов акт е в деня на поставяне на инжекцията с hCG и през следващия ден. Друга възможност е да се направи вътрематочно осеменяване или друга медицинска процедура за асистирана репродукция по преценка на Вашия лекар.

Ако Вашият лекар не забележи желания отговор след 5 седмици, този цикъл на лечение с GONAL-f трябва да се прекъсне. За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-висока от предишната.

Ако Вашият организъм се повлияе прекалено силно, лечението Ви с GONAL-f ще бъде спряно и няма да Ви бъде даван hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“). За следващия цикъл Вашият лекар ще Ви предпише начална доза GONAL-f, по-ниска от предишната.

Ако при Вас трябва да се развият няколко яйцеклетки за вземане преди асистирана репродуктивна технология

- Началната доза GONAL-f обикновено е индивидуализирана и може да бъде коригирана поетапно до не по-висока доза от 450 IU дневно.
- Лечението продължава до развитие на яйцеклетките до желаното ниво. Вашият лекар ще използва кръвни изследвания и/или ултразвуков апарат, за да провери кога е достигнато това ниво.
- Когато яйцеклетките Ви са готови, ще Ви бъде направена еднократно инжекция от 250 микрограма „рекомбинантен hCG” (r-hCG, лабораторно произведен hCG по специална ДНК технология) или 5 000 IU до 10 000 IU hCG 24 до 48 часа след последната Ви инжекция GONAL-f. Това ще направи яйцеклетките Ви готови за вземане.

Мъже

- Обичайната доза GONAL-f е 150 IU заедно с hCG.
- Ще използвате тези две лекарства три пъти седмично за поне 4 месеца.
- Ако след 4 месеца не се достигне отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предложи да продължите да използвате двете лекарства за поне 18 месеца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза GONAL-f

Не са известни ефектите от използване на прекалено много GONAL-f. Въпреки това, може да се очаква появата на Синдром на свръхстимулация на яйчниците (COXC), който е описан в точка 4. ССЯ, обаче, би се появил, само ако е приложен и hCG (вижте точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (COXC)“).

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f

Ако сте пропуснали да използвате GONAL-f, не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Моля, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, след като забележите, че сте пропуснали доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции при жени

- Болка в долната част на корема, придружена от гадене или повръщане, може да са симптоми на синдром на свръхстимулация на яйчниците (СОХС). Това може да показва, че яйчниците са реагирали прекалено силно на лечението и че са се развили големи кисти на яйчниците (вижте също в точка 2, „Синдром на овариална хиперстимулация (СОХС)”). Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).
- СОХС може да стане тежък със силно уголемени яйчници, намалено образуване на урина, повишаване на телното, затруднено дишане и/или възможно събиране на течности в стомаха или гръдния кош. Тази нежелана реакция е нечеста (може да засегне до 1 на 100 души).
- Рядко може да се развият усложнения на СОХС като усукване на яйчниците или образуване на кръвни съсиреци (може да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Много рядко може да възникнат сериозни усложнения, свързани с кръвосъсирването (тромбоемболични събития), понякога независими от СОХС (може да засегнат до 1 на 10 000 души). Това би могло да причини гръдна болка, задух, инсулт или сърдечен инфаркт (вижте също в точка 2 „Проблеми с кръвосъсирването”).

Сериозни нежелани реакции при мъже и жени

- Алергичните реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, оток на лицето със затруднено дишане понякога могат да са сериозни. Тази нежелана реакция е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Ако забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, който може да Ви каже да спрете употребата на GONAL-f.

Други нежелани реакции при жени

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Торбички с течност в яйчниците (кисти на яйчника)
- Главоболие
- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Болка в корема
- Гадене, повръщане, диария, коремни спазми и подуване

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши.

Други нежелани реакции при мъже

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Местни реакции на мястото на инжектиране като болка, зачервяване, синуина, подуване и/или възпаление

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Подуване на вените над и зад тестисите (варикоцеле)
- Развитие на гърди, акне или повишаване на теглото

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Може да се развият алергични реакции като обрив, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето със затруднено дишане. Тези реакции понякога могат да бъдат сериозни.
- Астмата Ви може да се влоши

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате GONAL-f

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на патрона или картонената опаковка след „EXP” / „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Преди отваряне и по време на срока на годност продуктът може да се съхранява извън хладилника при максимална температура до 25°C за единичен период до 3 месеца и трябва да се изхвърли, ако не е бил употребен в рамките на тези 3 месеца.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте GONAL-f, ако забележите каквито и да било видими белези на нарушаване на качеството на продукта, ако течността съдържа частици или не е бистра.

След отваряне писалката трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C до 28 дни. Не използвайте никакво лекарство, останало в предварително напълнената Ви писалка след 28 дни.

В края на лечението всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа GONAL-f

- Активно вещество е фолитропин алфа.
- Всяка предварително напълнена писалка с многодозов патрон съдържа 900 IU (66 микрограма) фолитропин алфа в 1,44 ml разтвор.
- Други съставки са: полоксамер 188, захароза, метионин, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, мета-крезол, както и концентрирана фосфорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH и вода за инжекции.

Как изглежда GONAL-f и какво съдържа опаковката

- GONAL-f е под формата на бистра, безцветна течност в предварително напълнена писалка.
- Предлага се в опаковки с 1 предварително напълнена писалка и 16 игли за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия

Производител

Merck Serono S.p.A., Via delle Magnolie 15, 70026 Modugno (Bari), Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

GONAL-f ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА 900 IU/1,44 ml

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
фолитропин алфа (follitropin alfa)

Важна информация за GONAL-f предварително напълнена писалка

- Прочетете указанията за употреба и листовката, преди да използвате Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка.
- Винаги спазвайте тези указания за употреба и дадените Ви указания по време на обучението, което сте получили от медицинския специалист, тъй като може да се различават от досегашния Ви опит. Тази информация ще спомогне да се избегне неправилно лечение или инфекция от убождане с игла, или нараняване от счупено стъкло.
- GONAL-f предварително напълнена писалка е само за подкожно инжектиране.
- Използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка само ако медицински специалист Ви обучи как да я използвате правилно.
- Медицинският специалист ще Ви каже колко GONAL-f предварително напълнени писалки са Ви необходими, за да завършите Вашето лечение.
- Поставайте си инжекцията по едно и също време всеки ден.
- Числата в **контролното прозорче за дозата** отразяват броя международни единици, или IU, и показват дозата фолитропин алфа. Вашият лекар ще Ви каже колко IU фолитропин алфа да инжектирате всеки ден.
- Числата, които се появяват в **контролното прозорче за дозата дозата** Ви помагат:
 - а. Да наберете предписаната Ви доза (Фигура 1).
 - б. Да се уверите, че инжектирането е завършено (Фигура 2).
 - в. Да видите дозата, която остава да се инжектира с втора писалка (Фигура 3).
- Отстранявайте иглата от писалката веднага след всяка инжекция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Не използвайте иглите повторно.

Не споделяйте писалката и/или иглите с друг човек.

Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена, или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Как да използвате Вашия Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

Дневник на лечението е включен в края на указанията за употреба. Използвайте дневника на лечението, за да записвате инжектираното количество.

Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе на лечението Ви.

- Записвайте деня на лечението (колона 1), датата (колона 2), часа на инжекцията (колона 3) и обема на Вашата писалка (колона 4).
- Запишете предписаната Ви доза (колона 5).
- Проверете дали сте задали правилната доза, преди да инжектирате (колона 6).

- След инжектиране, проверете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**.
- Уверете се, че сте приложили цялата инжекция (колона 7) или запишете числото, показано в **контролното прозорче за дозата**, ако е различно от „0“ (колона 8).
- Когато се налага, направете си инжекция, използвайки втора писалка, като наберете оставащата доза, записана в раздела „Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция“ (колона 8).
- Запишете тази оставаща доза в раздела „Количество, зададено за инжектиране“ (колона 6) на следващия ред.

Използването на Вашия дневник на лечението за записване на Вашата(ите) инжекция(и) всеки ден Ви дава възможност да проверите дали всеки ден сте получили цялата предписана доза.

Примерен дневник на лечението:

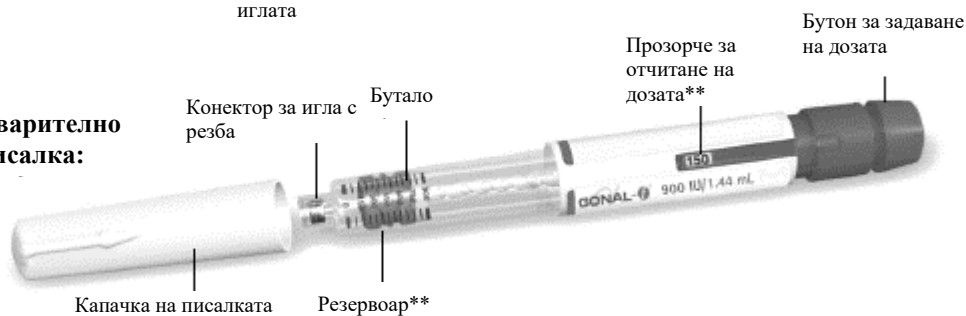
1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката 900 IU/1,44 ml	5 Предписана доза	Прозорче за отчитане на дозата		
					6 Количество, зададено за инжектиране	7 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция 0	8 Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция
#1	10/06	07:00	900 IU	350	350	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
#2	11/06	07:00	900 IU	350	350	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
#3	12/06/	07:00	900 IU	350	350	☐ ако е „0“, инжектирането завършено	☒ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество 150 , като използвате нова писалка
#3	12/06	07:00	900 IU	N/A	150	☒ ако е „0“, инжектирането завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

Запознайте се с Вашата GONAL-f предварително напълнена писалка

Вашата игла*:



Вашата предварително напълнена писалка:



*Само с цел илюстрация. Доставените игли може да изглеждат малко по-различни.

Цифрите в **контролното прозорче за дозата и върху резервоара показват броя международни единици (IU) от лекарството.

Стъпка 1 Съберете всичко необходимо

- 1.1 Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за най-малко 30 минути преди употреба, за да може лекарството да достигне до стайна температура

Не използвайте микровълнова фурна или друг начин за затопяне за затопяне на писалката.

- 1.2 Подгответе чисто пространство и равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.

- 1.3 Ще са Ви необходими още (не са включени в опаковката):

- тампони, напоени със спирт и контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 4).

- 1.4 Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете добре (Фигура 5).

- 1.5 Извадете с ръка GONAL-f предварително напълнена писалка от опаковката.

Не използвайте никакви инструменти. Употребата на инструменти може да повреди писалката.

- 1.6 Проверете дали името върху предварително напълнената писалка е GONAL-f.

- 1.7 Проверете срока на годност върху етикета на писалката (Фигура 6).

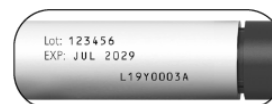
Не използвайте GONAL-f предварително напълнена писалка, ако срокът на годност е изтекъл или името върху предварително напълнената писалка не е GONAL-f.



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

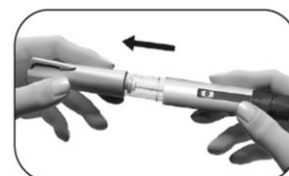
Стъпка 2 Пригответе се за инжектиране

- 2.1 Свалете капачката на писалката (Фигура 7).

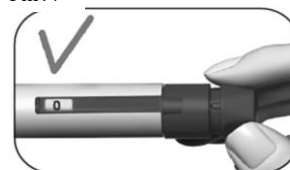
- 2.2 Проверете дали лекарството е бистро, безцветно и дали не съдържа частици.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е с променен цвят или мътно, тъй като това може да причини инфекция.

- 2.3 Проверете дали в контролното прозорче за дозата е изписано „0” (Фигура 8).



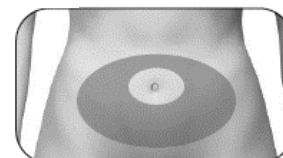
Фиг. 7



Фиг. 8

Изберете мястото на инжектиране:

- 2.4 Медицинският специалист трябва да Ви покаже местата на инжектиране в областта на корема, които да използвате (Фигура 9). За да сведете до минимум дразненето на кожата, избирайте различни места на инжектиране всеки ден.



Фиг. 9

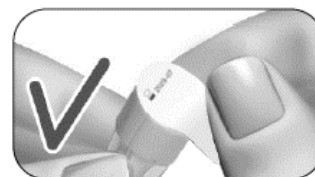
- 2.5 Почистете кожата на мястото на инжектиране, като го избършете с тампон, напоен със спирт.

Недейте да докосвате или покривате почистената кожа.

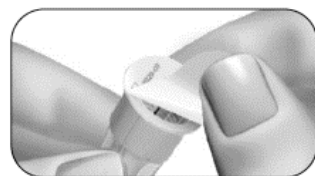
Стъпка 3 Закрепете иглата

Важно: Винаги се уверявайте, че използвате нова игла при всяка инжекция. Повторната употреба на игли може да причини инфекция.

- 3.1 Вземете нова игла. Използвайте само предоставените игли за еднократна употреба.
- 3.2 Проверете дали капачката на иглата не е повредена.
- 3.3 Хванете здраво външната капачка на иглата.
- 3.4 Проверете дали отлепващото се фолио на външната капачка на иглата не е повредено или леко отлепено и дали срокът на годност не е изтекъл (Фигура 10).
- 3.5 Отстранете отлепващото се фолио (Фигура 11).



Фиг. 10



Фиг. 11

Не използвайте иглата, ако е повредена, с изтекъл срок на годност или ако външната капачка на иглата или отлепващото се фолио са повредени, или ако отлепващото се фолио е леко отлепено. Употребата на игли с изтекъл срок на годност или с повредено отлепващо се фолио или външна капачка на иглата може да доведе до инфекция. Изхвърлете иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нова игла.

- 3.6 Завийте външната капачка на иглата върху резбования връх на GONAL-f предварително напълнена писалка, докато усетите леко съпротивление (Фигура 12).



Фиг. 12

Не затягайте иглата твърде силно; може да е трудно да я отстраните след инжектирането.

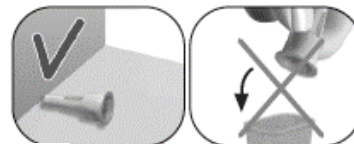
- 3.7 Свалете външната капачка на иглата, като я издърпате внимателно (Фигура 13).
- 3.8 Оставете я настрана, за да я използвате по-късно (Фигура 14).



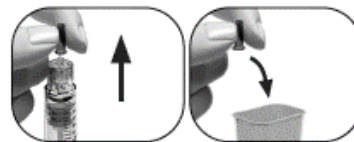
Фиг. 13

Не изхвърляйте външната капачка на иглата, тъй като тя служи за предпазване от убождане с иглата и инфекция при отстраняване на иглата от предварително напълнената писалка.

- 3.9 Дръжте GONAL-f предварително напълнена писалка с насочена нагоре игла (Фигура 15).
- 3.10 Внимателно отстранете и изхвърлете вътрешния предпазител на иглата (Фигура 16).



Фиг. 14



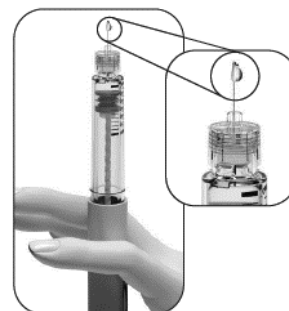
Фиг. 15



Фиг. 16

Не поставяйте отново вътрешния предпазител върху иглата, тъй като това може да доведе до нараняване при убождане с иглата и инфекция.

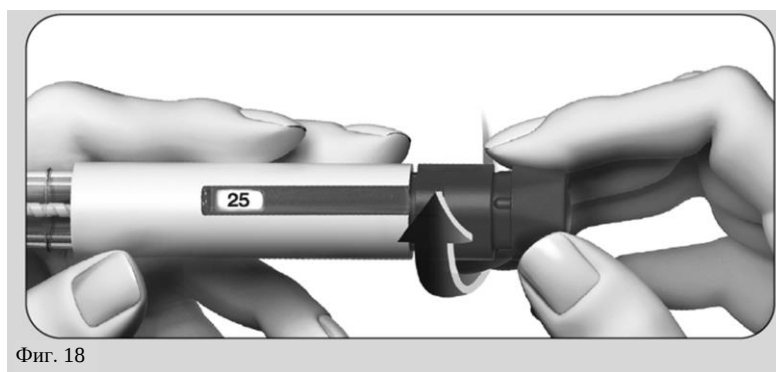
- 3.11 Проверете внимателно върха на иглата за малка(и) капчица(и) течност (Фигура 17).



Фиг. 17

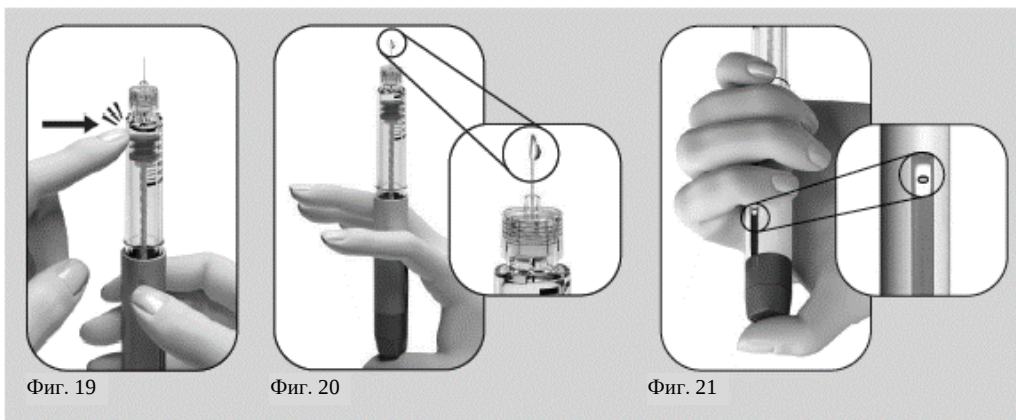
Ако	Тогава
Използвате нова писалка	Проверете за капчица течност при върха на иглата. - Ако видите малка капчица течност, преминете към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза. - Ако не се вижда малка капчица при или близо до върха на иглата, трябва да извършите стъпките в следващата точка, за да отстраните въздуха в системата.
Използвате повторно дадена писалка	НЕ се налага да проверявате за капчица течност. Преминете направо към Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза.

Ако не видите малка(и) капчица(и) течност при или близо до върха, когато използвате нова писалка за първи път:



Фиг. 18

1. Леко завъртете бутона за задаване на дозата напред, докато се **покаже „25“** в **Контролното прозорче за дозата** (Фигура 18).
 - Можете да завъртите бутона за дозата обратно, ако сте подминали числото „25“.



Фиг. 19

Фиг. 20

Фиг. 21

2. Дръжте писалката с иглата нагоре.
3. Потупайте леко резервоара (Фигура 19).
4. Натиснете бутона за задаване на доза **докрай**. Ще се появи малка капчица течност при върха на иглата (Фигура 20).

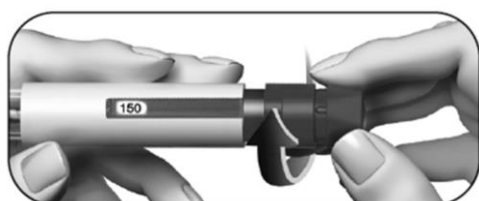
5. Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва „0“ (Фигура 21).
6. Преминете към **Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза**

Ако не се появи малка капчица течност, свържете се с медицинския специалист.

Стъпка 4 Задайте предписаната Ви доза

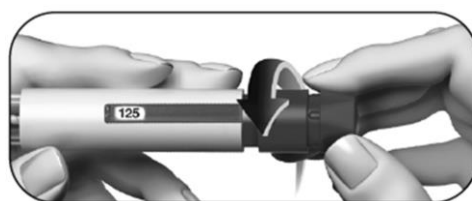
Забележка: Писалката съдържа 900 IU фолитропин алфа. Максималната единична доза, която можете да зададете на 900 IU писалката, е 450 IU. Най-малката единична доза, която можете да зададете, е 12,5 IU и дозата може да се увеличава на стъпки по 12,5 IU.

- 4.1 Завъртете бутона за задаване на дозата, докато желаната от Вас доза се покаже в контролното прозорче за дозата.
 - Пример: Ако зададената от Вас доза е „150“ IU, се убедете, че контролното прозорче за дозата показва „150“ (Фигура 22). Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе лечението Ви.



Фиг. 22

- Завъртете бутона за задаване на дозата **напред**, за изберете предписаната Ви доза (Фигура 22).



Фиг. 23

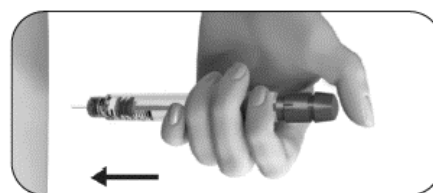
- Можете да завъртите бутона за задаване на дозата **назад**, ако сте подминали желаната доза (Фигура 23).

- 4.2. Проверете дали **контролното прозорче за дозата** показва **цялата доза, която Ви е предписана**, преди да преминете към следващата стъпка.

Стъпка 5 Инжектирайте дозата

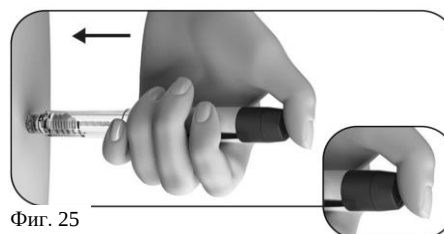
Важно: Инжектирайте дозата, както сте били обучени от медицинския специалист.

- 5.1 Бавно въведете иглата в кожата докрай (Фигура 24).



Фиг. 24

- 5.2 Поставете палеца си в средата на бутона за задаване на дозата. **Бавно натиснете бутона за дозата докрай** и го задръжте, за да завършите инжектирането на цялата доза (Фигура 25).

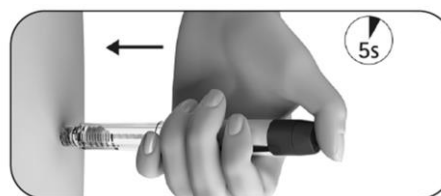


Фиг. 25

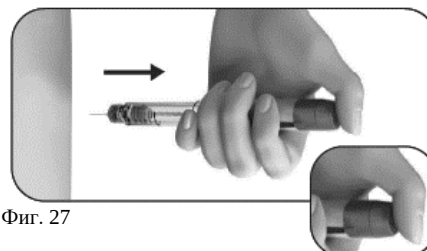
Забележка: Колкото по-голяма е дозата, толкова по-дълго ще отнеме да се инжектира.

5.3 Задръжете бутона за дозата натиснат най-малко 5 секунди, преди да извадите иглата от кожата (Фигура 26).

- Числото в **контролното прозорче за дозата** ще се върне на „0“.
- След най-малко 5 секунди извадете иглата от кожата, **като продължавате да държите бутона за задаване на дозата натиснат** (Фигура 27).
- Когато иглата е извън кожата, пуснете бутона за задаване на дозата.



Фиг. 26



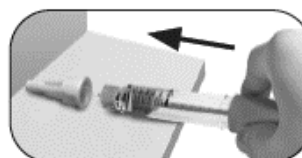
Фиг. 27

Не пускайте бутона за дозата, докато изваждате иглата от кожата.

Стъпка 6 Отстранявайте иглата след всяка инжекция

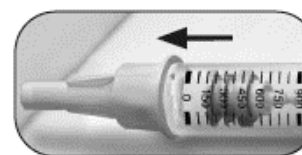
6.1 Поставете външната капачка на иглата на равна повърхност.

6.2 Дръжте здраво GONAL-f предварително напълнената писалка с една ръка и плъзнете иглата във външната капачка на иглата (Фигура 28).



Фиг. 28

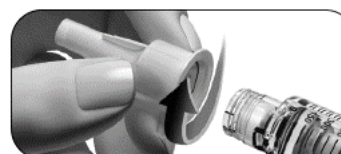
6.3 Продължете, като притиснете затворената игла с поставена капачка срещу твърда повърхност, докато чуete щракване (Фигура 29).



Фиг. 29

6.4 Хванете външната капачка на иглата и развийте иглата, като я завъртите в обратната посока (Фигура 30).

6.5 Изхвърлете използваната игла по безопасен начин в контейнер за изхвърляне на остри предмети (Фигура 31). Работете с иглата внимателно, за да избегнете нараняване.



Фиг. 30



Фиг. 31

Не използвайте игла повторно и не споделяйте използвана игла.

Стъпка 7 След инжекцията

7.1 Проверете дали сте си инжектирали цялата доза:

- Проверете дали контролното прозорче за дозата показва „0“ (Фигура 32).

Ако контролното прозорче за дозата показва „0“, Вие сте си инжектирали цялата доза.

Ако контролното прозорче за дозата показва число **по-голямо от „0“**, GONAL-f предварително напълнената писалка е празна.

Вие не сте получили цялата предписана доза и трябва да извършите стъпка 7.2 по-долу.



Фиг. 32

7.2 Завършете частичното инжектиране (само когато е необходимо):

- **Контролното прозорче за дозата** ще покаже липсващото количество, което трябва да инжектирате, като използвате нова писалка. В показания пример липсващото количество е “50” IU (Фигура 33).
- За да завършите инжектирането на дозата с втора писалка, повторете Стъпки 1 до 8.



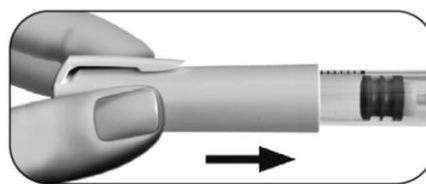
Фиг. 33

Стъпка 8 Съхранение на GONAL-f предварително напълнена писалка

8.1 Поставете капачката на писалката обратно върху писалката, за да избегнете инфекция (Фигура 34).

8.2 Съхранявайте писалката с поставена капачка на безопасно място и както е указано в листовката.

8.3 Когато писалката е изпразнена, попитайте Вашия фармацевт как да я изхвърлите.



Фиг. 34

Не съхранявайте писалката с все още закрепена игла, тъй като това може да причини инфекция.

Не използвайте повторно GONAL-f предварително напълнена писалка, ако е била изпусната или писалката е счупена или повредена, тъй като това може да причини нараняване.

Свържете се с лекуващия Ви лекар, ако имате някакви въпроси.

Дневник на лечението с GONAL-f предварително напълнена писалка

1 Номер на ден от лечението	2 Дата	3 Час	4 Обем на писалката	5 Предп исана доза	6 7 8 Прозорче за отчитане на дозата	
					Количество, зададено за инжектиране	Количество, което трябва да се зададе за втора инжекция
			900 IU/1.44 ml			
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	900 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	900 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	900 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено
	/	:	900 IU			☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка
	/	:	900 IU			☐ ако е „0“, инжектирането е завършено	☐ ако не е „0“, необходимо е второ инжектиране Инжектирайте това количество, като използвате нова писалка

Дата на последно преразглеждане на тези указания за употреба: {ММ /ГГГГ}.